

N° d'Ordre :
483

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Robert-Etienne WOLFF

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE DE QUELQUES LACTONES VOISINES DE
L'AMBRÉINOLIDE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 18 Mai 1955 devant la Commission d'examen

MM. Ch. PRÉVOST *Président*

J. WIEMANN
E. LEDERER } *Examineurs*

N° d'Ordre :
483

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Robert-Etienne WOLFF

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE DE QUELQUES LACTONES VOISINES DE
L'AMBRÉINOLIDE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 18 Mai 1955 devant la Commission d'examen

MM. Ch. PRÉVOST *Président*

J. WIEMANN
E. LEDERER } *Examineurs*



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.	JANET	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.
R. LÉVY	T	Physiologie comparée.	PETIT	T	Biologie maritime.
FOCH	T	Mécanique phys. et expér.	QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
PAUTHENIER	T	Electrotechnique générale.	GALLIEN	T	Embryologie.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	EICHHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.).
JOB	T	Chimie générale.	DE CUGNAC		Biologie végétale (P.C.B.).
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie Physique.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	THELLIER	T	Physique du Globe.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	AUDUBERT	T	Electrochimie.
LAUGIER	T	Physiologie générale.	L'HÉRITIER	T	Génétique.
M. CURIE	T	Physique (P.C.B.).	GRIVET	T	Radioélectricité.
BARRABE	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	PONCIN	T	Mécanique des fluides.
G. DARMOIS	T	Calcul des probabilités et Physique mathématiques.	THIRY	T	Mécanique appliquée.
J. BOURCART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
M ^{me} JOLIOT-CURIE	T	Physique nucléaire et Radioactivité.	QUELET	T	Chimie organique.
PLANTEFOL	T	Botanique.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CABANNES	T	Recherches physiques.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés.	CUVILLIER	T	Géol. structurale et Géol. appliquée.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	JUNG	T	Pétrographie.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	TRILLAT	T	Chimie Physique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	WIEMANN	T	Chimie (M.P.C.).
WYART	T	Minéralogie.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.
TEISSIER	T	Zoologie.	VASSY		Physique de l'atmosphère.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	DESTOUCHES		Théories physiques.
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité.	M. PRUVOST	T	Géologie.
MONNIER	T	Physiologie des fonctions.	AMIEL	T	Chimie (P.C.B.).
PIVETEAU	T	Géologie.	HOCART	T	Minéralogie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	J.-P. MATHIEU	T	Physique (P.C.B.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.	MAY		Biologie animale (P.C.B.).
FAVARD	T	Mécanique générale.	CHOQUET	T	Calcul différentiel et intégral.
COULOMB	T	Physique du Globe.	FELDMANN		Biologie (P.C.B.).
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (P.C.B.).	GUINIER	T	Physique (P.C.B.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	JOST	T	Biologie (P.C.B.).
P. DRACH	T	Zoologie.	FORTET		Calcul des probabilités.
KASTLER	T	Physique.	SCHWARTZ	T	Méthode Math. de la Phys.
EPHRUSSI	T	Génétique.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
WURMSER	T	Biol. Physico-chimique.	MALAVARD	T	Aviation.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	BRELOT	T	Calcul différentiel.
GAUTHERET	T	Biologie végétale.	NORMANT	T	Chimie (P.C.B.).
LUCAS	T	Physique.	BENARD		Chimie (P.C.B.).
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	BUVAT		Botanique (E.N.S.).
ARNULF	T	Optique appliquée.	DUGUÉ		Statistique mathématiques.
MAX MORAND	T	Physique.	GELOSO		Chimie (P.C.B.).
SOLEILLET	T	Physique.	SOULAIRAC		Psychophysiologie.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	ULRICH		Physiologie végétale.
DANJON	T	Astronomie.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
FROMAGEOT	T	Chimie biologique.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
			CHADEFAUD		Botanique.
			DESTRIAU		Physique (M.P.C.).
			M ^{lle} LE BRETON		Physiologie générale.
			SALEM		Mathématiques générales.

Secrétaire général.... Ch. MONIER

Ce travail a été effectué à l'Institut de Biologie Physico-Chimique (Service de Chimie des Substances naturelles), sous la direction de Monsieur E.Lederer, Directeur de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique. Je tiens à lui exprimer ici toute ma gratitude pour l'intérêt constant qu'il a pris à mon travail, les conseils qu'il m'a prodigués, et pour toute la sollicitude qu'il m'a témoignée.

C'est pour moi un agréable devoir de remercier ici Madame C.Asselineau, Attachée de Recherches au C.N.R.S. et Monsieur P. Dietrich, Dr. Ing. E.P.F., dont les conseils m'ont été très précieux.

J'adresse ici à Monsieur A.Horeau, sous-Directeur au Collège de France, mes très vifs remerciements pour l'aide qu'il m'a apportée, et pour la bienveillance qu'il m'a toujours manifestée.

Je remercie Monsieur P. Girard, Directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique, du bon accueil qu'il m'a toujours réservé.

J'adresse ici mes vifs remerciements aux Etablissements Firmenich (Genève), qui ont mis à ma disposition de nombreux produits chimiques, et qui ont assuré l'exécution des microanalyses élémentaires et l'enregistrement des spectres infrarouges.

Je tiens à remercier aussi tous mes camarades du laboratoire pour l'aide amicale qu'ils m'ont toujours apportée.

* * * * *

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	3
I. Composition de l'ambre gris	" 4
II. Etude des produits d'oxydation de l'ambréine	" 6
III. Produits à odeur ambrée obtenus à partir du sclaréol	" 10
IV. Cétals à odeur ambrée	" 12
V. Synthèses de produits à odeur ambrée	" 13
VI. Cyclisation de molécules aliphatiques insaturées ..	" 15
 <u>RECHERCHES PERSONNELLES</u>	
I. Choix du sujet et méthodes de synthèse envisagées	" 21
II. Synthèse de l'ambréinolide à partir de la dihydro- α -ionone	" 24
III. Etude des γ -lactones $C_{15}H_{24}O_2$ et $C_{17}H_{28}O_2$ obtenues au cours de la synthèse de l'ambréinolide	" 30
IV. Synthèse du méthyl-2 ambréinolide à partir de la dihydro-iso- α -irone.. .. .	" 42
 <u>TECHNIQUES UTILISEES</u>	" 50
 <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	
I. Synthèse de l'ambréinolide à partir de la dihydro- α -ionone	" 54
II. Etude des γ -lactones $C_{15}H_{24}O_2$ et $C_{17}H_{28}O_2$ au cours de la synthèse de l'ambréinolide	" 62
III. Synthèse du méthyl-2 ambréinolide à partir de la dihydro-iso- α -irone.. .. .	" 74
 <u>RÉSUMÉ ET CONCLUSION</u>	" 83
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	" 86

Parmi les substances naturelles qui ont fait l'objet d'études approfondies, les substances odorantes occupent une place de choix. Il n'est pas douteux que c'est leur utilisation en parfumerie qui a donné l'impulsion initiale aux travaux de recherche dans ce domaine, mais les résultats purement scientifiques qui ont été acquis à ce propos, ont rapidement dépassé le cadre limité de la recherche industrielle, pour ouvrir, à côté de celui, déjà bien étudié, des corps odorants à structure aromatique, deux chapitres très importants de la chimie des produits naturels: celui des terpènes et celui des produits macrocycliques.

Les substances odorantes d'origine végétale ont été l'objet d'études nombreuses et poussées: un grand nombre d'entre elles se classent parmi les monoterpènes et les sesquiterpènes; celles d'origine animale, moins répandues dans la nature, jouent cependant dans la vie de la plupart des animaux un rôle important: étant d'un accès en général difficile, seules les quelques sécrétions animales odorantes utilisées industriellement ont été systématiquement étudiées. Il s'agit principalement:

- 1) du musc, qui est la sécrétion d'une glande spéciale du Chevrotain porte-musc.
- 2) de la civette, produite par les glandes à parfum de la Civette.
- 3) du musc américain sécrété par le Rat musqué d'Amérique.
- 4) de l'ambre gris, qui est une concrétion intestinale du Cachalot.

Les trois premières sécrétions sont principalement composées de cétones macrocycliques en C_{16} et C_{17} (muscone et civettone). De nombreux travaux [1,2] ont permis d'en établir la constitution et d'en faire la synthèse (Ruzicka, Carothers, Ziegler et d'autres). D'autres molécules du même type ont été synthétisées, qui possèdent une odeur musquée (exaltone, exaltolide, etc.). Ces travaux sur les macrocycles

ont été d'une importance théorique considérable, puisqu'ils ont permis à Ruzicka [3] de prouver l'inexactitude de la théorie sur la tension des cycles de Baeyer.

Le castoréum, dont Lederer [4] a étudié la composition, est un mélange très complexe, dans lequel de nombreuses substances de la série aromatique ont été identifiées.

Le travail qui va être exposé plus loin, est en étroit rapport avec l'ambre gris et l'odeur ambrée: nous allons donc étudier avec plus de détails la nature des produits odorants de l'ambre, ainsi que celle des autres produits à odeur ambrée que l'on rencontre dans la nature.

- I -

Composition de l'ambre gris.

La formation de l'ambre gris semble être due [5] à un état pathologique de la muqueuse intestinale du Cachalot, irritée par les becs durs des céphalopodes dont cet animal se nourrit. L'odeur de l'ambre brut est très forte et assez désagréable, mais, après la mort du Cachalot, l'ambre gris flotte à la surface de la mer, blanchit au soleil, et son odeur s'affine: c'est ainsi qu'il est, depuis longtemps, très apprécié.

Quelques travaux déjà anciens avaient permis d'isoler de l'ambre gris, une substance cristallisée inodore, voisine du cholestérol, l'ambréine [6,7,8]. Plus récemment, l'acide arachidique, l'épicoprostérol, [9], le coprostérol [10], une porphyrine [11], un hydrocarbure, le pristane ou norphytane [12], une partie cétonique odorante [13], et la coprostanone [14], furent également caractérisées.

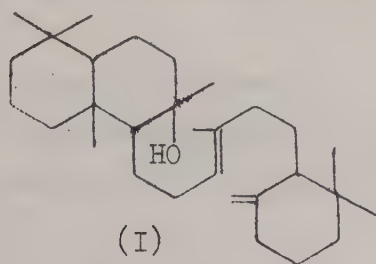
Mais c'est seulement à partir de 1946 que furent publiés les résultats des travaux systématiques de Ruzicka (Zurich) et de Lederer (Paris), entrepris dans le double but de déterminer la structure chimique de l'ambréine et de trouver la nature du ou des produits odorants

de l'ambre.

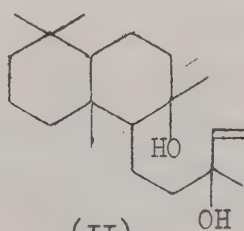
Les recherches sur la nature des substances odorantes de l'ambre furent facilitées car il fut vite reconnu que l'ambrière en était le précurseur: en effet, le produit brut de l'oxydation de l'ambrière accuse une forte odeur ambrée. Les recherches furent donc orientées dans le sens de l'étude des produits de dégradation de l'ambrière, parallèlement à l'étude de sa constitution. Ce point de vue s'est trouvé confirmé par l'étude faite par Ruzicka et coll. [15,16] des constituants volatils de l'ambre (1,5-3% du poids brut), qui furent retrouvés, pour la plus grande part, dans les produits d'oxydation de l'ambrière.

La faible quantité de produits volatils trouvés dans l'ambre, leur odeur extrêmement prononcée ainsi que leur obtention à partir de l'ambrière par oxydation, explique pourquoi l'ambre a non seulement une odeur très forte, mais également très tenace, car les produits odorants ne se forment que petit à petit, par autoxydation de l'ambrière.

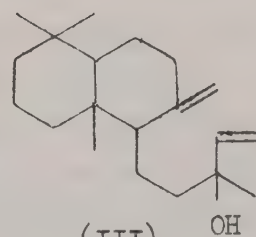
La structure plane de l'ambrière, alcool triterpénique tricyclique, de formule brute $C_{30}H_{52}O$, a été établie avec certitude à la suite des travaux de Ruzicka et coll. [17,18,19] et de Lederer et coll. [20, 21], et correspond à la formule (I).



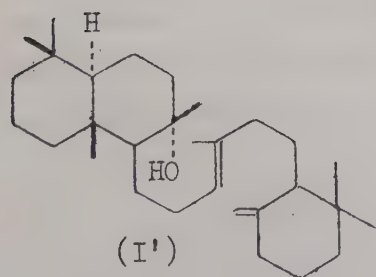
(I)
Ambrière



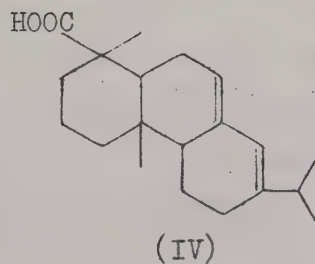
(II)
Sclaréol



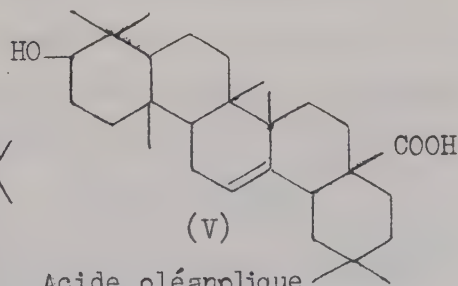
(III)
Manool



(I')



(IV)
Acide abiétique



(V)
Acide oléanolique

Les mêmes auteurs ont, de plus, relié la structure de l'ambroïne à celle des diterpènes sclaréol (II) [21], manool (III) [18] et acide abiétique (IV) [22], et à celle du triterpène pentacyclique, l'acide oléanolique (V) [22], dont les structures sont également reliées entre elles [23]. Finalement, les travaux de Barton et Schmeidler [24], qui étudient la stéréochimie des acides diterpéniques par la méthode des différences d'énergie électrostatique, et ceux de Klyne [25], qui utilise, dans le cas des sesquiterpènes et des diterpènes, la méthode des rotations moléculaires, ont permis de préciser la configuration stérique de la molécule d'ambroïne, représentée par la formule (I).

- II -

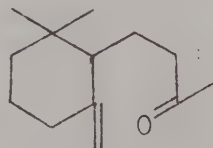
Etude des produits d'oxydation de l'ambroïne.

Quels sont donc les produits à odeur ambrée qui prennent naissance lorsqu'on oxyde l'ambroïne, produits que l'on retrouve dans la partie volatile de l'ambre gris?

L'oxydation permanganique de l'ambroïne, et l'ozonisation scindent la chaîne reliant le cycle B au cycle E, et donnent naissance à deux séries de produits: ceux qui proviennent du cycle E et ceux qui proviennent du système décalinique A/B.

A. Produits d'oxydation dérivant du cycle E.

Il s'agit essentiellement de la dihydro- γ -ionone (VI), isomère des dihydroionones α et β , isolée pour la première fois et caractérisée par Ruzicka et Lardon [17], et Lederer [14], à côté de la dicétone (VII). La dihydro- γ -ionone a été également trouvée par Ruzicka, Seidel et Pfeiffer [15] dans la fraction volatile de l'ambre, ainsi que l'oxyde de structure probable (VIII), et une cétone



(VI)

1) Ambréinolide et produits en dérivant (C_{17}).

Le principal produit d'oxydation permanganique de l'ambréine est une δ -lactone saturée, l'ambréinolide $C_{17}H_{28}O_2$, F.142° (IX). Par réduction avec l'hydruire double de lithium et d'aluminium, l'ambréinolide fournit un glycol $C_{17}H_{32}O_2$, F.133° (X), qui, par déshydratation, donne deux oxydes $C_{17}H_{30}O$ dont l'un (F.84°) a certainement la structure (XI) et possède une odeur ambrée très intense, tandis que la structure de l'autre (F.71°)(XII), qui est pratiquement inodore, n'est pas connue avec certitude.

En traitant l'ambréinolide par l'acide sulfurique à 80 % à différentes températures, 20°, 60°, 90°, Collin-Asselineau, Lederer, Mercier et Polonsky [28] ont obtenu des isomères de l'ambréinolide: à 20° on obtient un isoambréinolide F.143°, qui est une δ -lactone (vérifié par spectre I.R.[29]) et donne par réduction un glycol F.93°. A 60°, on obtient, à côté d'une partie acide importante (75 %), et à côté de la lactone F.143° précédente, une autre lactone isomère F.98°, qui est une γ -lactone (vérifié par spectre IR [29]), et qui donne par réduction, un glycol F.89° dont la déshydratation donne les deux mêmes oxydes que ceux obtenus à partir de l'ambréinolide: ceci prouve une étroite relation structurale entre les deux lactones F.143° et F.98°. A 90°, on obtient, au contraire peu de partie acide, mais on isole une cétone tricyclique $C_{17}H_{26}O$, à odeur fortement ambrée, de structure probable (XIII) * à côté d'un mélange d'hydrocarbures, et d'un isoambréinolide liquide qui semble être un mélange.

Par traitement de l'ambréinolide par le méthanol additionné d'acide sulfurique, Ruzicka et Lardon [17] obtiennent un acide insaturé $C_{17}H_{28}O_2$, F.123°, de structure (XIV). Dietrich, Lederer et Mercier [30] ont démontré, par des considérations de spectres UV et IR, ainsi que par une série de transformations chimiques, que la double liaison de cet acide était tétrasubstituée.

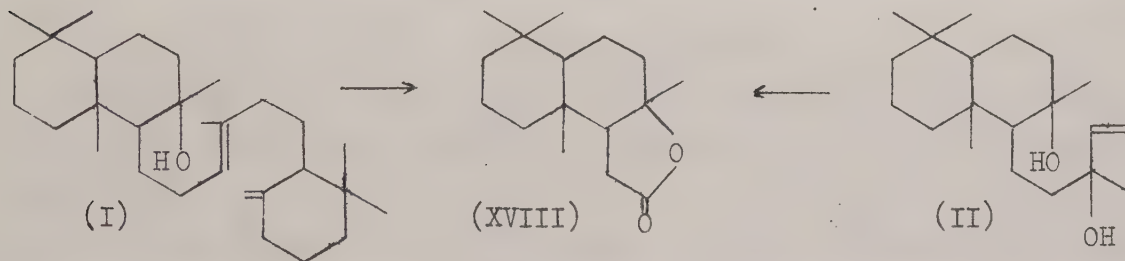
Parmi les produits d'oxydation de l'ambréine, les auteurs français [20, 28] ont isolé un hydroxyaldéhyde $C_{17}H_{30}O$ (XVIa), qui doit

* Communication privée de M. le Professeur Büchi (M.I.T.) et de M. le Dr. O.Jeger (Zürich).

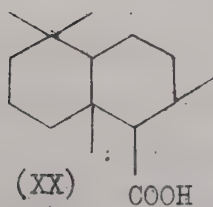
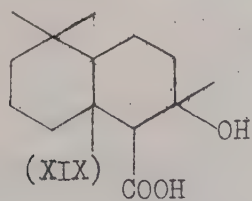
être en équilibre avec la forme semiacétalique (XVIb) isomère; sa déshydratation donne l'oxyde insaturé (XVII) à odeur ambrée, dont l'hydrogénation conduit à l'oxyde saturé (XI), déjà obtenu à partir de l'ambréinolide. La structure de l'oxyde (XI) est ainsi vérifiée. L'hydroxyaldéhyde (XVI) peut aussi être obtenu à partir de l'ambréinolide par semiréduction * avec LiAlH_4 selon Arth [31]. Par oxydation chromique, on obtient à nouveau l'ambréinolide.

2) Produits en C_{16} et C_{15} .

L'oxydation chromique de l'ambréine dégrade la molécule plus fortement que l'oxydation permanganique: Lederer et Mercier [21] ont isolé, à partir du produit brut d'oxydation, la lactone (XVIII) que Ruzicka et coll. [32,33] avaient déjà obtenue par oxydation du sclaréol (II), ce qui a permis de préciser la position de l'-OH de l'ambréine,



et par conséquent la nature δ -lactonique de l'ambréinolide (confirmée d'ailleurs [29] par spectroscopie infrarouge: bande à 1725 cm^{-1} , et aussi par diverses synthèses).



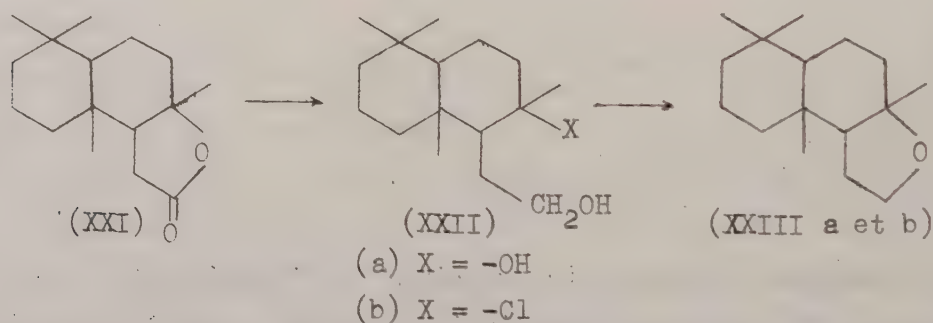
D'autre part, Ruzicka, Gutman, Jeger et Lederer [22] ont également isolé, par oxydation de l'ambréine, un hydroxyacide en C_{15} (XIX) qui, après déshydratation et hydrogénation de l'acide insaturé, donne l'acide saturé (XX) qui est aussi obtenu par dégradation de l'acide oléanolique.

* Essais inédits de C.Asselineau, S.Bory et E.Lederer.

- III -

Produits à odeur ambrée obtenus
à partir du sclaréol.

Le sclaréol (II) brut possède une légère odeur ambrée; partant de cette observation, et de celle que les eaux-mères du produit d'oxydation permanganique du sclaréol ont une odeur ambrée plus prononcée, Stoll et Hinder [34 à 41] ont étudié systématiquement les produits d'oxydation du sclaréol, et les corps qui en dérivent. Ils obtiennent généralement des produits en C_{16} , de la série bicyclohomofarnésique, qui sont donc des homologues inférieurs des substances en C_{17} obtenues par oxydation de l'ambréine. Parmi les produits intéressants isolés au cours de ces recherches, on peut citer le glycol (XXIIa) obtenu par réduction de la lactone (XXI) [32,33].

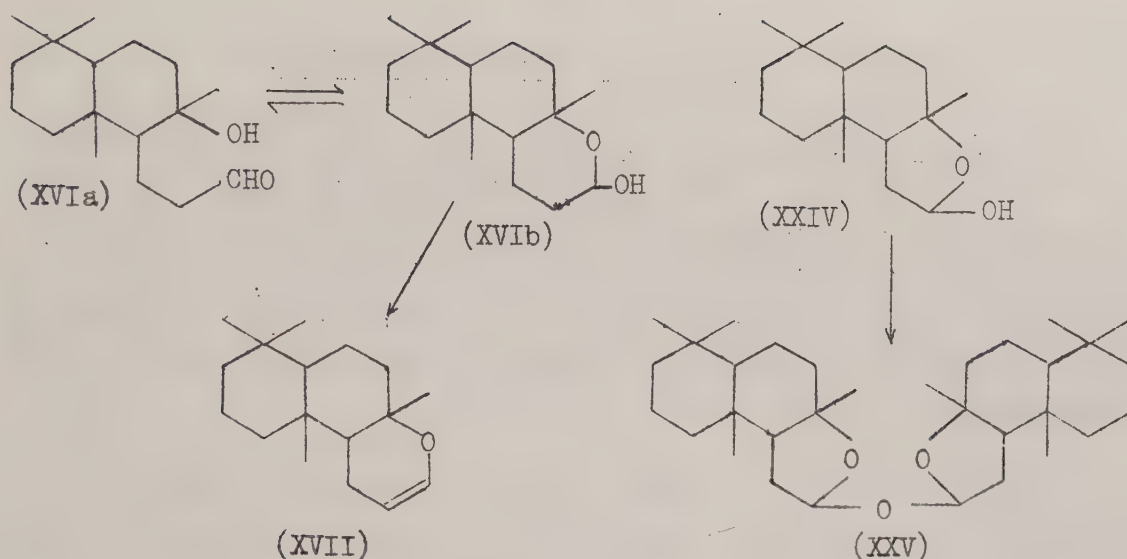


La déshydratation [34, 35] de ce glycol permet d'obtenir un oxyde (XXIIIa) à odeur fortement ambrée. Si on synthétise l'oxyde par dés-hydrohalogénéation du chlorure (XXIIb) [36], on obtient, en plus du premier oxyde, un stéréoisomère de celui-ci, à odeur également ambrée.

L'isomérisation de la lactone (XXI) [38] donne deux autres lactones dont l'une donne aussi les oxydes (XXIII a et b).

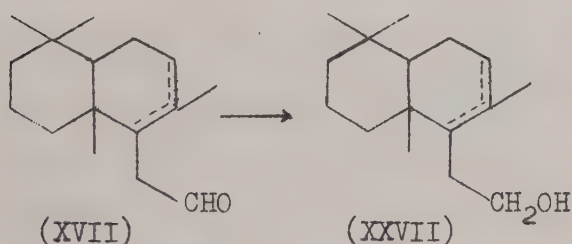
On voit ainsi, par ces quelques exemples, la grande analogie qui existe entre les produits de dégradation du sclaréol et ceux de l'ambréine; toutefois, il y a aussi de nettes différences:

Dans la série de l'ambréinolide, l'hydroxyaldéhyde (XVI) conduit, par déshydratation, à un oxyde insaturé (XVII), à odeur fortement ambrée. Dans la série du sclaréol, le semiacétal correspondant (XXIV)



donne, par déshydratation, non pas un oxyde insaturé en C_{15} , mais un acétal en C_{30} (XXV)[38].

En plus des corps déjà énumérés, Stoll et Hinder [34] ont obtenu le mélange d'aldéhydes insaturés (XXVI) qui a une odeur fortement ambrée et qui donne, par réduction, le mélange d'alcools (XXVII), d'odeur plus faible.



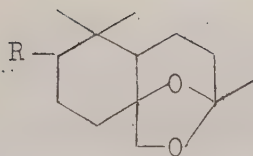
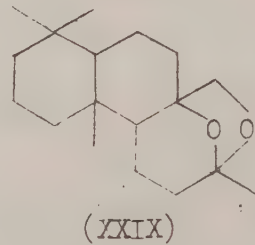
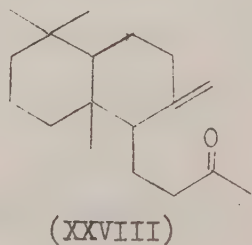
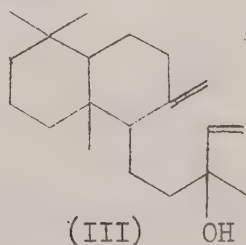
La qualité de ces deux derniers mélanges ainsi que la facilité relative de leur préparation en font à peu près les seuls produits à odeur ambrée exploités industriellement [42] en dehors des extraits d'ambre.

Stoll et Hinder [40] ont réussi à séparer les différents isomères (double liaison tri- et tétrasubstituée) des acides correspondant aux aldéhydes et alcools (XXVI) et (XXVII), mais, jusqu'à présent, aucune mention n'a été faite de la relation entre la position de la double liaison et l'odeur des alcools et aldéhydes correspondant à ces acides.

Récemment, les mêmes auteurs [38,40,41] ont étudié la stéréochimie d'un certain nombre des produits qu'ils ont obtenus à partir du sclaréol, et celle de leurs produits d'isomérisation.

Cétals à odeur ambrée.

Schenk, Gutmann, Jeger et Ruzicka [43] obtiennent par oxydation permanganique du manool (III) la cétone (XXVIII) qui sert à la synthèse partielle de l'ambréinolide. Les mêmes auteurs [44] ont montré que, si cette oxydation se fait avec un excès de permanganate, ou même si on hydroxyle la cétone (XXVIII) avec le tétr oxyde d'osmium, on obtient un cétal de structure (XXIX) qui possède une odeur ambrée très forte et très tenace.



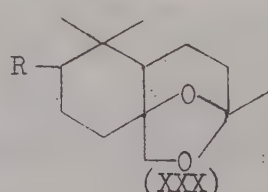
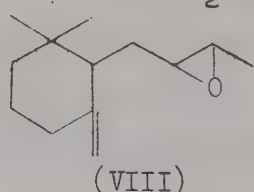
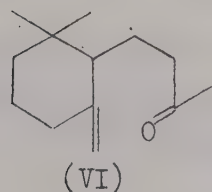
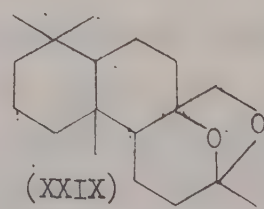
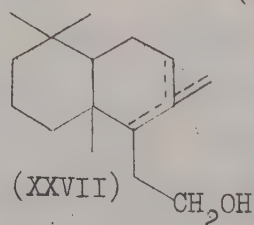
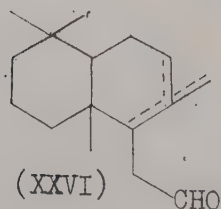
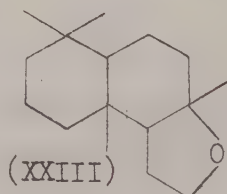
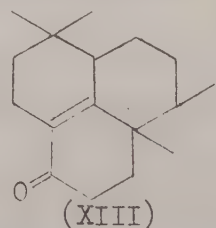
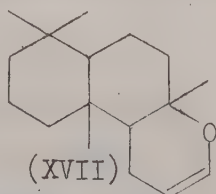
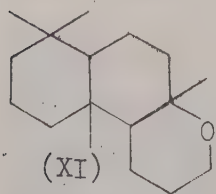
(III)

a) R = -H

b) R = -CH₃

Les mêmes auteurs ont synthétisé deux autres cétals de poids moléculaire plus faible (XXXa et b) que l'on obtient de la même manière à partir de la dihydro- γ -ionone et de la dihydro- γ -irone, et qui ont aussi une faible odeur ambrée.

En résumé, les produits à odeur plus ou moins ambrée obtenus jusqu'à présent, possèdent les structures suivantes:



Synthèses de produits à odeur ambrée.

On voit, dans le tableau qui précède, que, à part la dihydro- γ -ionone et les produits qui en dérivent, toutes les substances à odeur ambrée connues possèdent dans leur molécule le système 1,1,6,10-tétraméthyl-décalinique trans (la structure de la cétone tricyclique (XXXI) n'est pas encore définitivement prouvée).

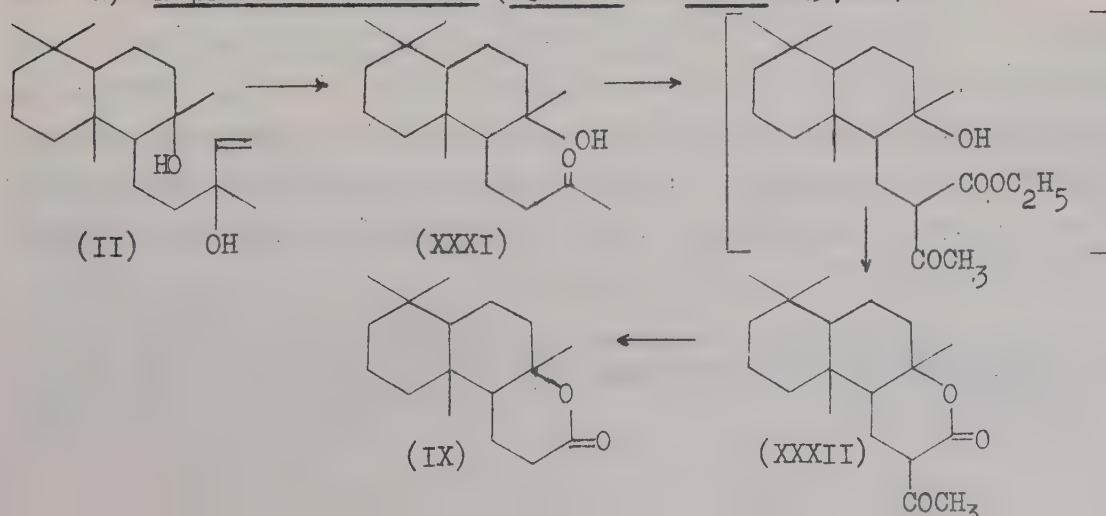
Dans le cadre de travaux cherchant à établir un rapport entre l'odeur et la constitution, la recherche de nouvelles structures ayant une odeur ambrée s'est inspirée de cette constatation. Dans ce but, et dans celui d'effectuer la synthèse des produits déjà connus, deux possibilités étaient offertes:

1) Partir de produits naturels possédant déjà ce système 1,1,6,10-tétraméthyl-décalinique dans leur molécule et modifier le reste de la molécule de diverses manières.

2) Synthétiser le système 1,1,6,10-tétraméthyl-décalinique ou des systèmes voisins et compléter la molécule en introduisant diverses fonctions.

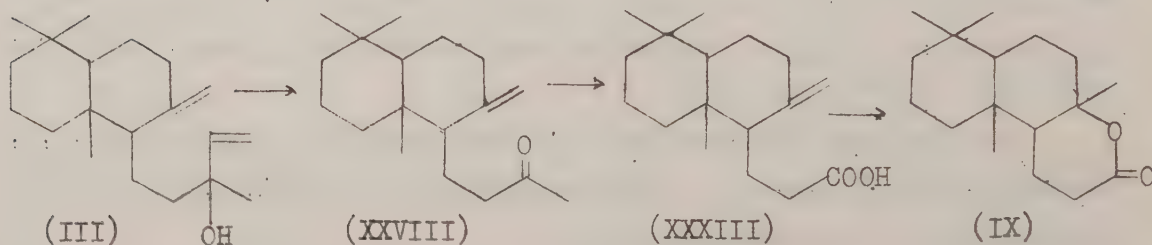
La première de ces voies a été tout d'abord utilisée au cours de recherches effectuées sur les produits de dégradation de l'ambréine, du sclaréol et du manool, que nous avons indiquées plus haut. De plus, comme l'ambréinolide est à l'origine de produits à odeur ambrée particulièrement intéressants (oxydes saturé et insaturé, cétone tricyclique) et que, préparé à partir de l'ambréine, il est fort coûteux, plusieurs synthèses à partir d'autres substances naturelles ont été décrites:

1) A partir du sclaréol (Lederer et Stoll [45,46]).



Le sclaréol (II), diterpène végétal, est oxydé [33] en hydroxycétone (XXXI) que l'on condense avec le carbonate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium: on obtient directement la cétolactone (XXXII) qui donne l'ambréinolide (IX) par scission acide. Le rendement global à partir du sclaréol est d'environ 20 %.

2) A partir du manool (Schenk, Gutmann, Jeger et Ruzicka [43]).



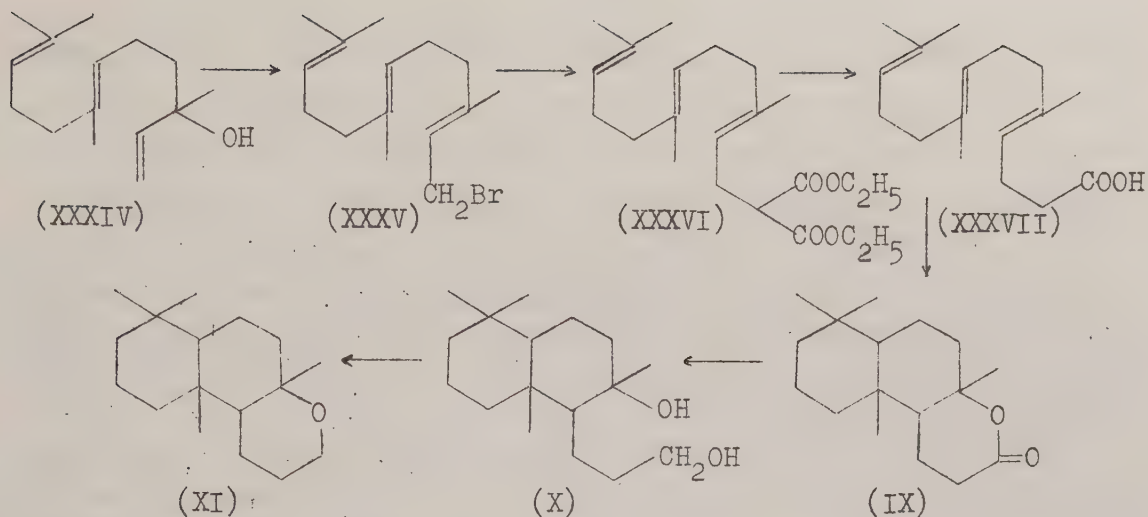
L'oxydation permanganique du manool donne la cétone (XXVIII) dont la dégradation par l'hypoiodite de sodium conduit à l'acide insaturé (XXXIII). Par cyclisation de cet acide par l'acide formique, on obtient l'ambréinolide avec un bon rendement (40% à partir du manool). Le seul inconvénient de cette synthèse est que le manool est beaucoup plus cher que le sclaréol, et difficile à obtenir.

La seconde voie, que nous avons suivie dans le travail qui sera exposé plus loin, a été ouverte par Dietrich et Lederer [29], avec la synthèse totale de l'ambréinolide et de ses oxydes.

3) Synthèse totale de l'ambréinolide et de ses oxydes (Dietrich et Lederer [29]).

Le nérolidol (XXXIV) donne, par bromuration et réarrangement allylique, le bromure de farnésyle (XXXV) dont la condensation avec le malonate d'éthyle sodé donne le farnésylmalonate d'éthyle (XXXVI). Par saponification et décarboxylation, on obtient l'acide farnésylacétique (XXXVII). Par traitement à l'acide formique concentré, ce dernier acide se cyclise * en formant le système trans-décalinique des cycles A et B de l'ambréinolide, et se lactonise: on obtient ainsi l'ambréino-

* Le mécanisme de cette cyclisation, de type gérannique, est étudié plus loin, p. 15.



lide racémique (IX) avec un rendement de 3 % à partir du nérolidol. La comparaison des spectres I.R. en solution, des ambréinolides racémique et naturel a confirmé l'identité de structure des deux produits. De plus, la réduction de l'ambréinolide racémique par LiAlH_4 donne le glycol racémique (X) dont la déshydratation donne l'oxyde (XI) qui est identique à l'oxyde F.84° obtenu à partir de l'ambréinolide naturel. (L'autre oxyde, XII, F.71°, qui se forme en faible rendement, n'a pas été isolé en ce cas.)

On voit que, pour obtenir les molécules alicycliques cherchées, on a utilisé des méthodes particulières de cyclisation des molécules aliphatiques que nous allons brièvement résumer.

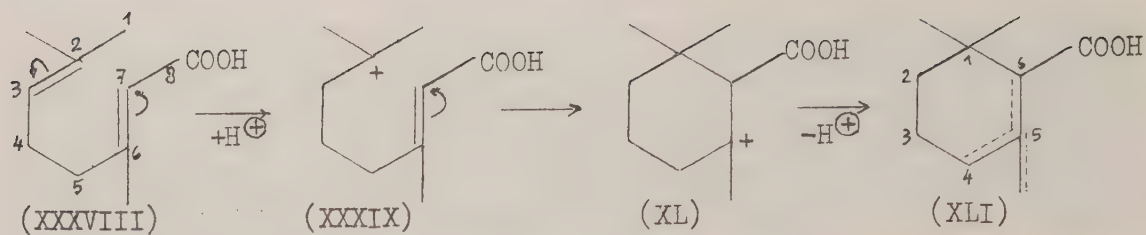
- VI -

Cyclisation de molécules aliphatiques insaturées.

Ces réactions de cyclisation ont fait l'objet de nombreux travaux, en particulier de Bernauer et Forster [47], Schinz et coll. [48,49], Naves et coll. [50], Eschenmoser [51], et Asselineau [52].

I. Cyclisation de type gérannique.

Un exemple caractéristique de ce mode de cyclisation est celui de l'acide gérannique (XXXVIII):

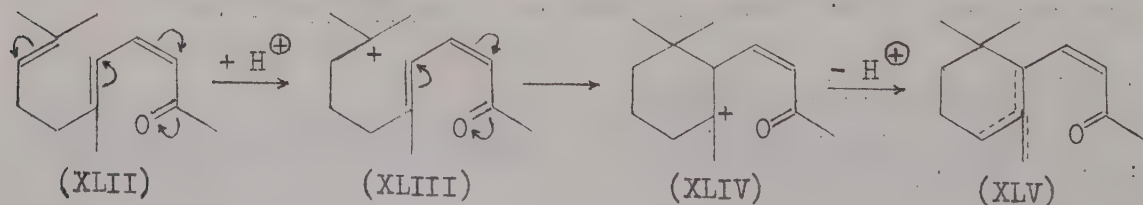


Le schéma ci-dessus, à défaut de donner une explication complète du mécanisme de réaction, permet néanmoins de prévoir, dans le cas de molécules différentes et plus compliquées, la possibilité d'une telle cyclisation et la structure du produit final obtenu.

La polarisation des doubles liaisons de la molécule d'acide gérannique (qui est indiquée par des flèches sur le schéma XXXVIII), est due à la propriété bien connue qu'ont les groupements -CH_3 d'augmenter la densité électronique d'une double liaison adjacente, et celle qu'ont les groupements -COOH de la diminuer (Effets I de Ingold [53] p.67). Les valeurs relatives de ces différents effets permettent, de plus, de conclure que la double liaison la plus polarisée sera la double liaison en 2-3.

En présence de catalyseurs acides (acides de Lewis), fortement électrophiles, tels que les acides forts, le trifluorure de bore, etc., l'addition d'un proton sur la double liaison la plus polarisée donne naissance à l'ion carbohium (XXXIX). Ce dernier, conformément à la répartition électronique des charges dans la molécule, se cyclise en un ion (XL), thermodynamiquement plus stable, et qui, par élimination d'un proton, se transforme en la molécule stable d'acide cyclogérannique (XLI). Lorsque, dans l'étape finale, l'élimination du proton peut se faire de plusieurs manières, c'est-à-dire que la double liaison qui prend naissance a la possibilité d'occuper plusieurs positions, le produit final est généralement un mélange des isomères possibles, mais dont les proportions relatives varient largement suivant les conditions employées: c'est ainsi que dans le cas de l'acide gérannique [47], on obtient par cyclisation par l'acide formique, principalement l'acide α -cyclogérannique (double liaison en (4,5)).

Dans le cas de la pseudo-ionone (XLII), qui se cyclise de la même manière selon le schéma:



l'influence du catalyseur sur la nature de l'isomère obtenu est très grande: la cyclisation de la pseudo-ionone par l'acide orthophosphorique donne principalement l' α -ionone, tandis que l'emploi d'acide sulfurique concentré comme catalyseur, conduit surtout à la β -ionone [54].

À côté des cyclisations qui, à partir d'une molécule aliphatique permettent d'obtenir une molécule monocyclique, il existe de nombreux exemples où des molécules aliphatiques de longueur et d'insaturation convenables, se cyclisent en des molécules di- ou tri-cycliques. Par exemple, la cyclisation de l'acide farnésique en acide bicyclofarnésique [55], celle de l'acide ω -géranylgeranique en ses isomères tricycliques [56], sans oublier celle de l'acide farnésylacétique en ambréinolide, dont nous avons parlé plus haut [29].

D'autre part, des molécules monocycliques dont la chaîne latérale est convenablement substituée et insaturée, peuvent également se cycliser en molécules bicycliques, comme les acides α - et β -dihydroionylidène acétiques [57].

Les nombreux exemples de cyclisation gérannique connus jusqu'à présent permettent de dégager certaines conditions générales que doit remplir la molécule pour qu'elle puisse se cycliser suivant ce mode:

1) Une des doubles liaisons intervenant dans la cyclisation doit être suffisamment polarisée pour pouvoir former un ion carbonium sous l'action du catalyseur; ceci implique en général, dans le cas de la cyclisation d'une molécule aliphatique, la présence de cette double liaison dans un groupe isopropylidène ou isopropényle.

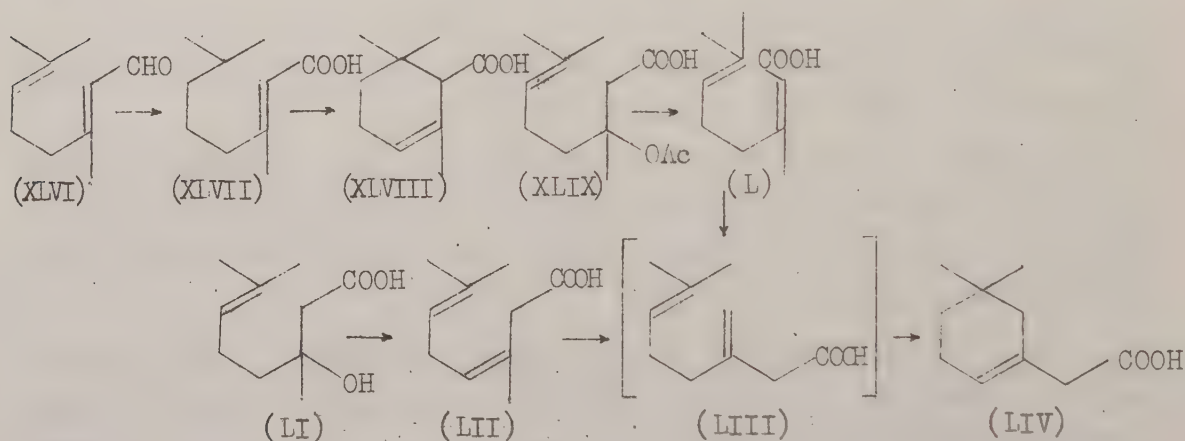
2) Les doubles liaisons intervenant dans la formation d'un cycle doivent être placées et polarisées de telle sorte que le cycle qui peut se former soit à 6 atomes de carbone (ou à 5 dans le cas de la cyclisation de diénones selon Nazarov [58]).

3) Il faut que la cyclisation soit stériquement possible.

En ce qui concerne cette dernière condition, Kappeler, Grueter et Schinz [59] ont constaté que si la cyclisation de l'acide gérannique (XLVII) obtenu par oxydation du citral naturel (qui est essentiellement un citral transoïde * (XLVI), conduit principalement à l'acide α -cy-

* Voir la note en bas de la page 13.

clogéranique (XLVIII), il n'en est pas de même de celles des acides géraniques synthétiques dans lesquels la double liaison en α,β - du carboxyle a été introduite par une réaction d'élimination. Dans ce cas, l'acide aliphatique obtenu est en partie formé de l'isomère cisoïde de l'acide géranique (L) [pyrolyse du β -acétoxy α,β -dihydrogéraniate d'éthyle (XLIX)], ou bien la double liaison se place en β,γ du carboxyle (LII) [déshydratation du β -hydroxy α,β -dihydrogéraniate d'éthyle (LI)].



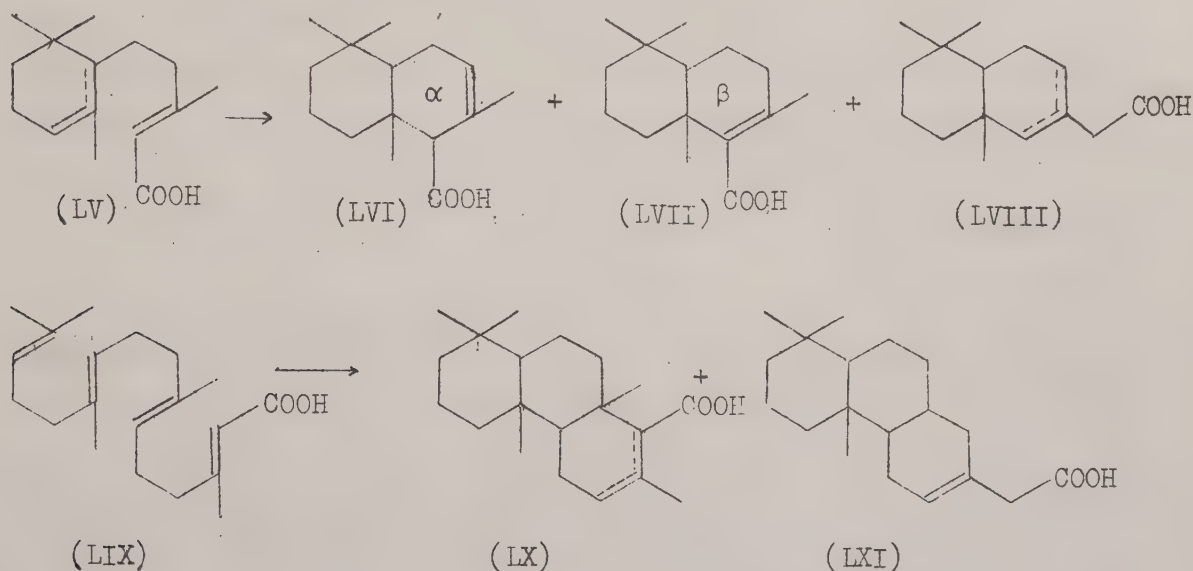
Dans le cas de l'acide géranique cisoïde (L), on voit que la cyclisation est manifestement impossible; la double liaison migre vraisemblablement en position β,γ -méthylénique (LIII), puisqu'on obtient un acide allocyclogéranique de structure (LIV).. (Cette migration doit être également possible dans le cas de l'acide géranique transoïde, mais la cyclisation doit s'effectuer plus rapidement.)

Dans le cas de l'acide β,γ -insaturé (LII), on obtient également l'acide allocyclogéranique, la double liaison ayant dû aussi migrer en position méthylénique.

Des réactions analogues ont été également décrites par Caliezi et

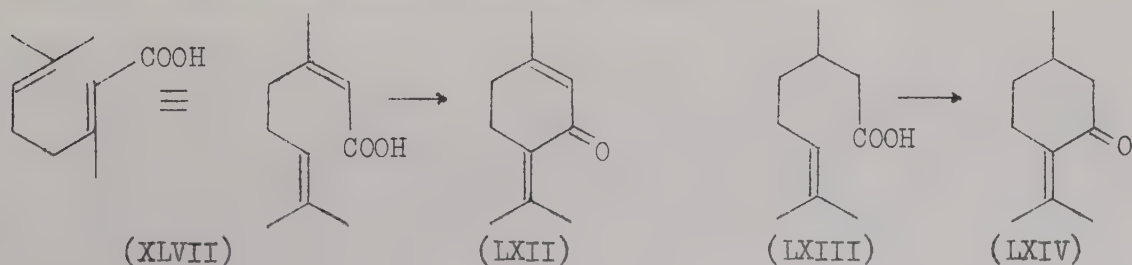
* On qualifie de transoïde et de cisoïde, les deux formes isomères sous lesquelles une structure possédant une double liaison trisubstituée peut exister, lorsqu'un substituant, R_1 par exemple, est plus petit que les deux autres, R_2 et R_3 . Si R_1 est du même côté que l'atome d'hydrogène, on a la forme cisoïde, sinon, la forme transoïde.

Schinz dans les cas des acides α - et β -dihydroionylidène acétiques, (LV)[57], et de l'acide ω -géranylgeranique (LIX)[56] où la cyclisation donne, à côté des acides α - et β -bicyclofarnésiques d'une part (LVI et LVII), et α - et β -tricyclo- ω -géranylgeraniques (LX) d'autre part, les acides "allo" des deux séries (LVIII) et (LXI).



II. Cyclisations du type paramenthanique (ou terpinolique).

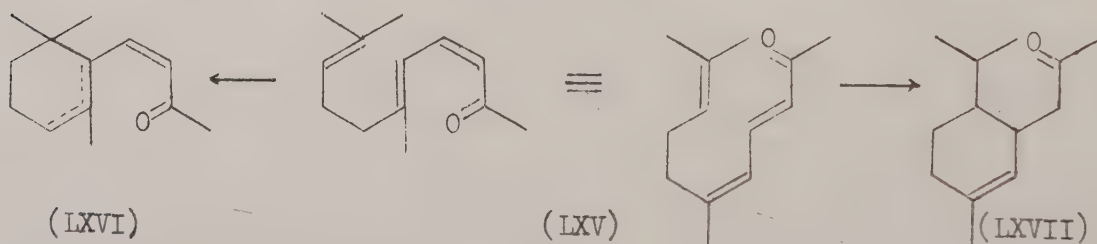
Balant, Vodoz, Kappeler et Schinz [72], au lieu de cycliser l'acide gérannique (XLVII) en présence d'acide formique, effectuent la réaction en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium: le produit de réaction ne possède pas le squelette cyclogérannique; la fonction carboxyle réagit directement avec une double liaison, et on obtient une cétone de squelette paramenthanique, la pipériténone (LXII).



Il n'est plus nécessaire, comme pour la cyclisation gérannique, d'avoir les deux doubles liaisons convenablement situées: comme l'ont montré Kuhn et Schinz [73], l'acide citronellique (LXIII) qui n'en a qu'une, se cyclise en pulégone (LXIV).

Dans les cas où les deux modes de cyclisation sont possibles, Naves [60] a montré que les deux réactions sont compétitives, que la cyclisation gérannique est favorisée par les acides les plus forts tandis que la cyclisation paramenthanique l'est par les acides faibles.

C'est ainsi que la cyclisation de la pseudo-ionone (LXV) par le trifluorure de bore, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, donne principalement les α - et β -ionones (XLVI) à côté d'un peu d'isocionone (LXVII), tandis que les catalyseurs aussi faiblement acides que le p-crésol, l'acide salicylique, et même l'eau ne donnent que de l'isocionone et des produits qui en dérivent.



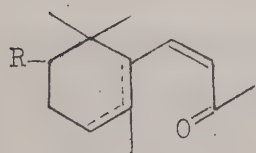
* * * * *

RECHERCHES PERSONNELLES

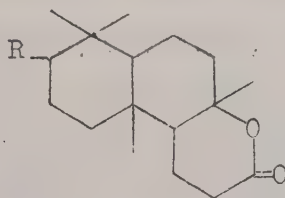
- I -

Choix du sujet et méthodes de synthèse envisagées.

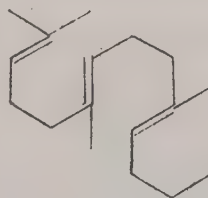
Nous avons vu que, parmi les produits à odeur ambrée, l'un des oxydes (XI) dérivés de l'ambréinolide occupait une place de choix. Comme les irones (LXVIIIa) possèdent une odeur beaucoup plus appréciée que les ionones (LXVIIIb), quoique variable suivant les isomères, nous avons pensé qu'il serait intéressant de synthétiser un méthyl-2 ambréinolide * (LXIXa) ainsi que ses oxydes, substances qui seraient par conséquent à l'ambréinolide (LXIXb $\equiv$ IX) et ses oxydes (XI et XII) respectivement, ce que l'irone est à l'ionone.



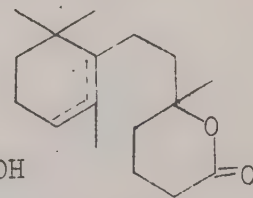
(LXVIII)



(LXIX)



(LXX)



(LXXI)

(a) R = -CH₃

(b) R = -H

* La numérotation utilisée ici est celle employée généralement pour les systèmes décaliniques. Dans une note publiée récemment [69], nous avons indiqué une numérotation conforme à la nouvelle convention concernant les stéroïdes, di- et triterpènes [61]: celle-ci ne nous apparaît pas d'un emploi commode pour la plupart des molécules dont nous traitons ici.

Pour ce faire, nous n'avons pas pris comme modèle de réactions la synthèse totale de l'ambréinolide, effectuée par Dietrich et Lederer [29](voir p.14), pour les raisons suivantes:

Tout d'abord, ne disposant pas de méthylnérolidol comme produit de départ, nous aurions dû préparer ce produit à partir du méthylgéraniol, ce qui eût allongé la synthèse et diminué le rendement.

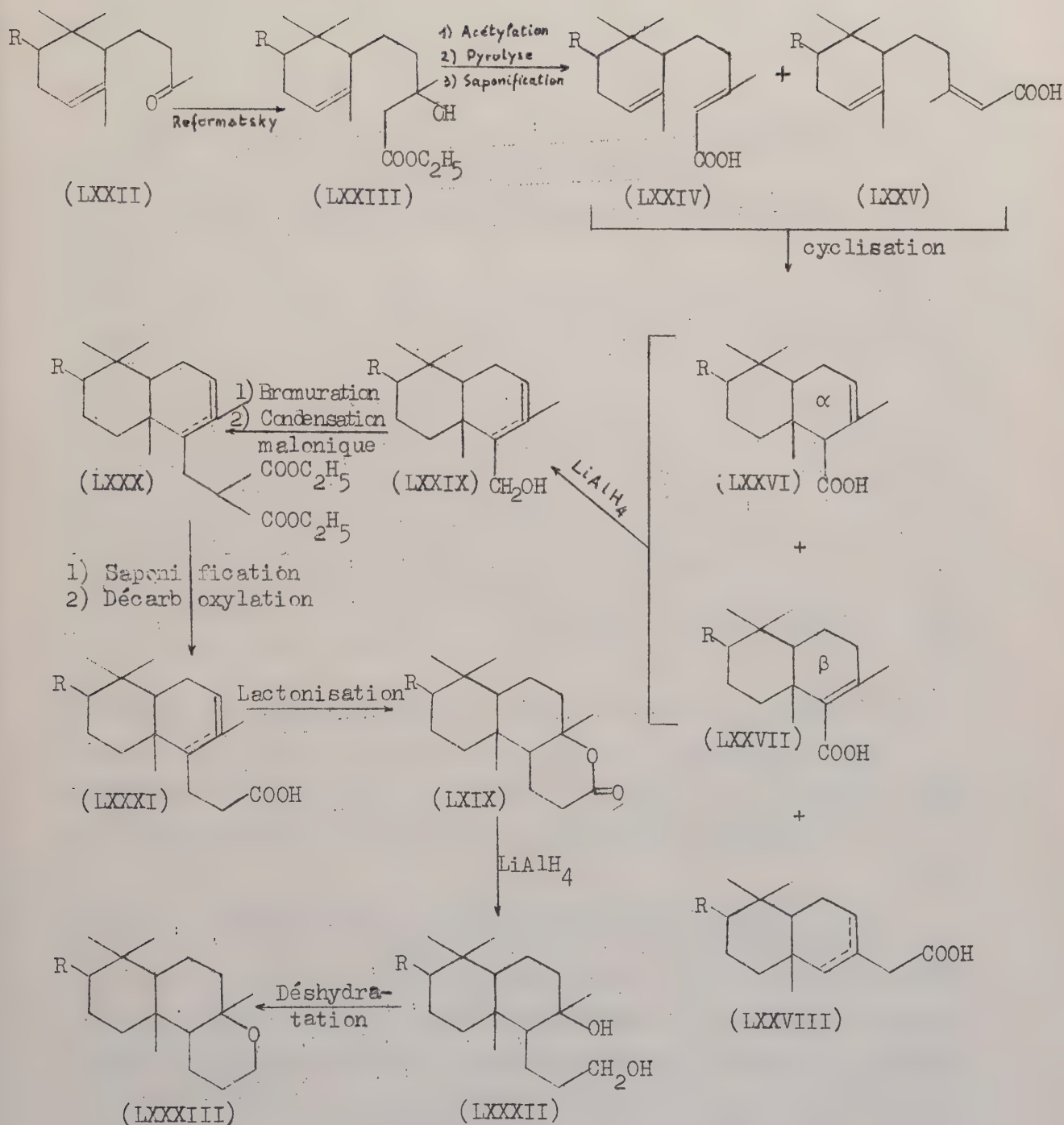
Ensuite, il n'était pas certain qu'un acide méthyl-farnésylacétique (LXXa) se cyclisât aussi facilement que l'acide farnésylacétique (LXXb $\equiv$ XXVII), car le groupement méthyle supplémentaire doit fortement diminuer la polarisation et la double liaison adjacente, et il est très possible que la lactonisation du groupement carboxyle sur la double liaison située en γ,δ par rapport à lui, se soit effectuée avant la cyclisation, ce qui aurait finalement pu conduire à un produit bicyclique tel que (LXXI).

Enfin, nous inspirant des travaux de Schinz et coll. [57,59] sur les cyclisations allocyclogéranique et allo-bicyclofarnésique, nous avons pensé que l'acide méthyl-farnésylacétique (LXXa) obtenu par synthèse serait un mélange d'isomères cisoïde et transoïde, et que l'on courrait le risque d'obtenir, à la cyclisation, un mélange de plusieurs isomères que l'on aurait des difficultés à séparer.

C'est pourquoi nous avons envisagé la méthode de synthèse suivante, qui part d'un produit monocyclique, la dihydro-iso- α -irone (LXXIIa) * et au cours de laquelle le deuxième cycle, puis le cycle lactonique sont successivement fermés: cette méthode a l'avantage de permettre la séparation des isomères allo- (LXXVIIIa) qui doivent se former en cyclisant l'acide méthyl-dihydro- α -ionylidène acétique (LXXIV et LXXVa) (voir p.23).

Comme malgré tout, une fois la synthèse terminée, il nous aurait été impossible d'affirmer, sans dégrader complètement la molécule, que le produit obtenu était bien le méthyl-2 ambréinolide (LXIXa), il nous a semblé utile de commencer ce travail par une synthèse de l'ambréinolide selon la même méthode, à partir de la dihydro- α -ionone (LXXIIb):

* Au sujet de la nomenclature des irones, voir Naves [62].



(a) $R = -\text{CH}_3$ (b) $R = -\text{H}$

celle-ci devrait se comporter de la même manière que la dihydro-iso- α -irone. C'est cette synthèse qui constitue la première partie de notre travail.

- II -

Synthèse de l'ambréinolide (LXIXb)
à partir de la
dihydro- α -ionone (LXXIb) [63].

I. Acides dihydro- α -ionylidène acétiques (LXXIVb et LXXVb). [Acides méthyl-3(triméthyl-1'1'3', cyclohexène-3' yl-2')-5 pentène-2 oïques].

La préparation de ce mélange d'acides a été effectuée, comme l'indiquent Caliezi et Schinz [57], par condensation, selon Reformatsky, de la dihydro- α -ionone (LXXIb) avec le monobromacétate d'éthyle en présence de zinc. L'hydroxyester (LXXIIIb) ainsi obtenu est acétylé, et l'acétate donne, par pyrolyse à 350°, suivie d'une saponification, le mélange liquide des deux acides dihydro- α -ionylidène acétiques, transoïde et cisoïde (LXXIVb et LXXVb).*

II. Cyclisation du mélange des acides dihydro- α -ionylidène acétiques.

De même que Caliezi et Schinz [57], nous avons traité à 70° pendant 45 minutes, le mélange des acides dihydro- α -ionylidène acétiques par l'acide formique anhydre additionné de 5 % d'acide sulfurique concentré.

Avant d'effectuer, sur le produit brut de cyclisation, l'estérification ménagée qui permet, d'après ces auteurs, de séparer les acides bicyclofarnésiques α et β [tétraméthyl-1,1,6,10 Δ^6 -décaline carboxylique-5 (LXXVIb) et tétraméthyl-1,1,6,10 Δ^5 -décaline carboxylique-5 (LXXVIIb)], provenant de la cyclisation de l'acide transoïde (LXXIVb)

* Il semble, d'après les observations de Caliezi et Schinz [64] et de Collin-Asselineau, Lederer et Polonsky [65], que la position de la double liaison du cycle ne soit pas certaine. Ces derniers auteurs, qui effectuent la déshydratation de l'hydroxyester (LXXIIIb) avec le bisulfate de potassium, ont réussi à isoler, à partir du mélange d'acides obtenu, un acide cristallisé F.117°.

des acides isomères de la série allobicyclofarnésique [acides (triméthyl-1'1'10' $\Delta^{5'}$ ou $6'$ -décallyl-6')éthane-2 oïque (LXXVIIb)], provenant de la cyclisation de l'acide cisoïde (LXXVb), nous avons recherché s'il ne se formait pas, au cours de la réaction, des substances neutres. En effet, au cours de deux essais de cyclisation effectués l'un sur 15 grammes, l'autre sur 133 grammes du mélange des acides monocycliques (LXXIVb et LXXVb) nous avons isolé une fraction neutre, lactonique, de composition $C_{15}H_{24}O_2$, la première fois avec 26 % de rendement, la seconde fois avec 6 % seulement. Le faible rendement en lactone obtenu dans le second essai a probablement pour cause les difficultés que l'on rencontre pour éliminer, après la cyclisation, l'acide formique: dans le premier essai, l'évaporation par chauffage sous vide de la majeure partie de l'acide formique, n'augmente pas sensiblement le temps de réaction. Dans le second essai, l'évaporation sous vide de l'acide formique dure beaucoup plus longtemps, et l'on sait que le chauffage des lactones en milieu acide leur fait facilement subir des transformations (par exemple, isomérisation de l'ambréinolide [28]).

Les propriétés et la structure de cette lactone seront étudiées plus loin (p.30).

Après avoir séparé la partie neutre, nous avons isolé de la partie acide restante, par traitement avec le méthanol additionné d'acide sulfurique, le mélange des acides α - et β -bicyclofarnésiques (LXXVIIb et LXXVIIIb), qui ne s'estérifient pas dans ces conditions.

III. Réduction des acides bicyclofarnésiques en alcools.

Dans un essai préliminaire, nous avons estérifié une petite quantité du mélange des acides bicyclofarnésiques par le diazométhane, puis effectué la réduction de l'ester méthylique ainsi obtenu par l'hydrure double de lithium et d'aluminium. L'alcool obtenu donne facilement, mais avec un faible rendement, l'allophanate (F.193°5-194°5) de l' α -bicyclofarnésol, obtenu par Caliezi et Schinz [57] dans les mêmes conditions.

Dans un essai sur une plus grande quantité, nous avons voulu éviter l'estérification des acides bicyclofarnésiques, et avons directe-

ment soumis ces acides à la réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium. Malgré l'excès d'hydrure utilisé, nous avons remarqué qu'à côté d' α -bicyclofarnésol (allophanate F.193°5-194°5), le produit de réaction contenait encore une partie acide qui ne se réduisait pas dans ces conditions; en isolant le produit en question, qui cristallisait facilement, nous avons constaté qu'il n'était autre que le mélange des deux acides β -bicyclofarnésiques stéréoisomères (LXXVIIb) (F.153-154°5 et F.98-101°) déjà décrits par les auteurs suisses, et que l'on peut séparer par cristallisation fractionnée.

La réduction difficile par l'hydrure double de lithium et d'aluminium de certains acides n'ayant pas d'atome d'hydrogène en α du carboxyle a déjà été quelquefois remarquée, par exemple par Diener, Jeger et Ruzicka [66] dans le cas de l'acide chinovique; les esters de ces acides, ou leurs chlorures, se réduisent, par contre, facilement.

C'est lorsqu'ils cyclisent le dihydro- α -ionylidène acétate d'éthyle que Caliezi et Schinz [57] obtiennent les acides β -bicyclofarnésiques comme partie acide, car les esters de ces acides, formés au cours de la cyclisation, se transestérifient sélectivement avec l'acide formique. Lorsqu'ils cyclisent l'acide dihydro- α -ionylidène acétique, la séparation est plus compliquée: notre méthode permet de l'effectuer simplement, si l'on ne désire pas isoler l'acide α -bicyclofarnésique comme tel.

Le rendement en acides β -bicyclofarnésiques que nous obtenons, est sensiblement le même que celui des auteurs suisses: (environ 25 %, calculé à partir du produit non cyclisé).

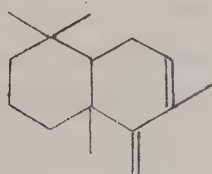
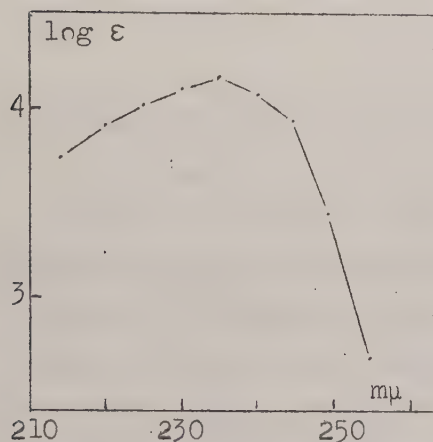
IV. Bromuration de l' α -bicyclofarnésol.

Cette réaction a été effectuée en traitant, selon la méthode décrite par Ruzicka et Firmenich [67], l' α -bicyclofarnésol (LXXIIb) par le tribromure de phosphore en présence de pyridine. Nous n'avons pas essayé d'isoler le bromure car, étant donnée la position de la double liaison dans la molécule, une déshydrobromuration était à craindre. C'est pour cette raison que nous avons évité de chauffer le produit de réaction, et l'avons immédiatement utilisé pour continuer la syn-

thèse.

V. Condensation du malonate d'éthyle sodé sur le bromure d' α -bicyclofarnésyle.

Nous avons traité le bromure d' α -bicyclofarnésyle brut par une solution alcoolique de malonate d'éthyle sodé préparé à partir des quantités théoriques de malonate d'éthyle et de sodium. Le produit de réaction a été isolé et soumis à une distillation fractionnée qui nous a permis de séparer



(LXXXIV)

1) un hydrocarbure $C_{15}H_{24}$, $E_{0,05}=70^\circ$: il s'agit vraisemblablement de l'hydrocarbure diénique (LXXXIV) qui se serait formé par déshydrobromuration du bromure d' α -bicyclofarnésyle: en effet, le spectre U.V. (ci-contre) indique un maximum d'absorption à 235mμ ($\epsilon = 14300$), ce qui correspond, d'après la règle établie par Woodward [68], à un système diénique ainsi substitué. (Le calcul laisse prévoir un maximum à 237 mμ).

2) l' α -bicyclofarnésylmalonate d'éthyle (LXXXb), $C_{22}H_{36}O_4$, qui est un liquide extrêmement visqueux ($E_{0,1} = 150-160^\circ$).

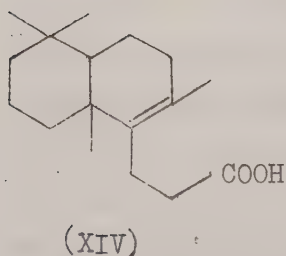
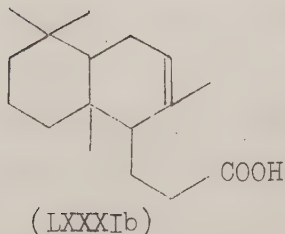
Les rendements calculés à partir de l' α -bicyclofarnésol sont de 41 % d'hydrocarbure et de 21 % de diester.

VI. Saponification et décarboxylation du diester (LXXXb). Acide α -bicyclofarnésylacétique (LXXXIb). [Acide (tétraméthyl-1'1'6'10' Δ^6 -décalyl-5') propane-3 oïque].

Après avoir saponifié le diester (LXXXb) par la potasse alcoolique, et isolé la partie acide, nous avons chauffé le diacide obtenu, sous vide, à 150° pendant deux heures. La décarboxylation a lieu, avec une formation importante de mousse. Le produit de décarboxylation une

fois distillé sous vide poussé, a cristallisé partiellement, et nous avons séparé les cristaux de l'huile par essorage.

- 1) Le produit liquide très visqueux ($n_{D,1}^{20} = 1,35$) $C_{17}H_{28}O_2$, est l'acide α -bicyclofarnésylacétique (LXXXIb)*, c'est-à-dire l'isomère de l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV), obtenu par hydrolyse et déshydratation de l'ambréinolide (voir p. 8) et dont la double liaison est tétrasubstituée.



Nous avons vérifié, par mesure de l'extinction moléculaire dans l'ultraviolet, que la double liaison de notre acide était bien trisubstituée: nous nous sommes inspiré des travaux de Halsall [70], et de Bladon, Henbest et Wood [71], qui, dans une étude sur divers triterpènes et stéroïdes, ont montré qu'une double liaison tétrasubstituée doit provoquer à 207 m μ une extinction d'environ 4500, et à

240 m μ , une extinction de 1000 environ, tandis qu'une double liaison trisubstituée provoque, aux mêmes longueurs d'onde, des extinctions cinq à dix fois moindres.

Dietrich, Lederer et Mercier [30] ont mesuré, pour l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV) provenant de l'ambréinolide, une extinction moléculaire $\epsilon = 4000$ à 219,5 m μ , et $\epsilon = 720$ à 240 m μ . Ce résultat constituait d'ailleurs pour eux un argument en faveur de la nature tétrasubstituée de la double liaison de leur acide.

Dans notre cas, nous avons mesuré à 219,5 m μ une extinction moléculaire $\epsilon = 788$, et à 240 m μ , $\epsilon = 234$. Ce résultat est nettement en faveur d'une double liaison trisubstituée dans notre acide, ou tout au moins de la présence d'une grande proportion de cet acide à côté de plus petites quantités de l'acide (XIV), provenant soit d'un reste d'acide β -bicyclofarnésique non séparé au cours de la réduction par $LiAlH_4$, soit formé par isomérisation au cours des diverses distillations.

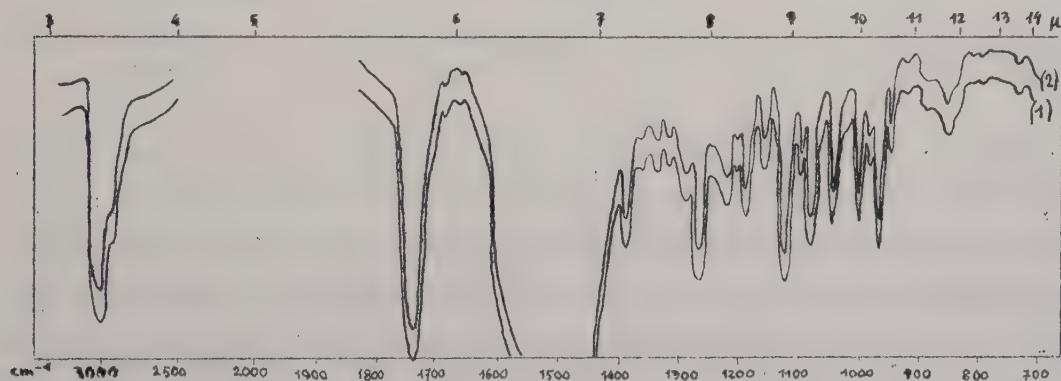
* On a peut-être ici un mélange de stéréoisomères (orientation de la chaîne latérale par rapport au méthyle angulaire).

2) Les cristaux, après recristallisation, fondent à 135-136° et leur analyse indique une substance de formule brute $C_{17}H_{28}O_2$, saturée (pas de réaction avec le tétranitrométhane). Un essai de microtitration nous a montré qu'il s'agissait d'un produit neutre: après l'avoir saponifié, et traité la partie saponifiable par l'acide chlorhydrique, nous avons obtenu de nouveau la substance de départ. Il s'agit donc d'une lactone, et l'étude de son spectre infrarouge a montré qu'il s'agissait d'une γ -lactone (bande à 1777 cm^{-1}), dont la structure sera étudiée plus loin (p.32).

A partir du diester (LXXXb), le rendement en acide α -bicyclofarnésylacétique est d'environ 80 % et celui en lactone de 5 %.

VII. Lactonisation de l'acide α -bicyclofarnésylacétique (LXXXIb).

Cet acide a été traité par l'acide formique anhydre, à 70-75° pendant 30 minutes; après avoir éliminé du produit de réaction une partie acide très peu importante, la partie neutre a été saponifiée, et la partie saponifiable s'est seulement partiellement relactonisée en milieu acide: nous avons ainsi isolé, avec un rendement de 30% une lactone $C_{17}H_{28}O_2$, F.136-138°, dont le point de fusion, en mélange avec l'ambréinolide racémique préparé par Dietrich et Lederer [29] n'est pas abaissé, et dont le spectre infrarouge en solution de sulfure de carbone, est absolument identique à celui de l'ambréinolide provenant de l'ambréinolide



Courbe (1): Ambréinolide racémique synthétisé à partir de la dihydro- α -ionone.

Courbe (2): Ambréinolide optiquement actif obtenu à partir de l'ambréine (courbe décalée de 10 %).

(Spectrophotomètre I.R. Perkin-Elmer à simple faisceau. Solvant: CS_2)

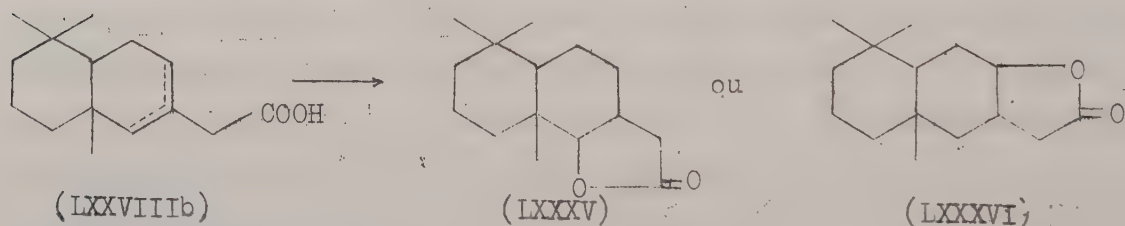
Etude des γ -lactones $C_{15}H_{24}O_2$ et $C_{17}H_{28}O_2$
obtenues au cours de la synthèse de
l'ambreinolide.

A. Lactone liquide $C_{15}H_{24}O_2$.

Nous avons vu (p.25) qu'au cours de la cyclisation de l'acide dihydro- α -ionylidène acétique, on obtenait, outre les acides α -, β -, et allo-bicyclofarnésiques, une lactone liquide.

Cette lactone est saturée. Son analyse élémentaire correspond à une formule brute $C_{15}H_{24}O_2$. Son spectre infrarouge indique une γ -lactone (bande à 1769cm^{-1}). Par traitement à l'hydrazine, nous n'avons pas obtenu à l'état cristallisé l'hydrazide de l'hydroxyacide correspondant, ce qui laisse supposer que nous étions en présence d'un mélange.

Nous avons pensé qu'il s'agissait d'un produit de lactonisation de l'acide allo-bicyclofarnésique (LXXVIIIb) (qui, lui-même est peut-être un mélange), tel que (LXXXV) ou (LXXXVI).

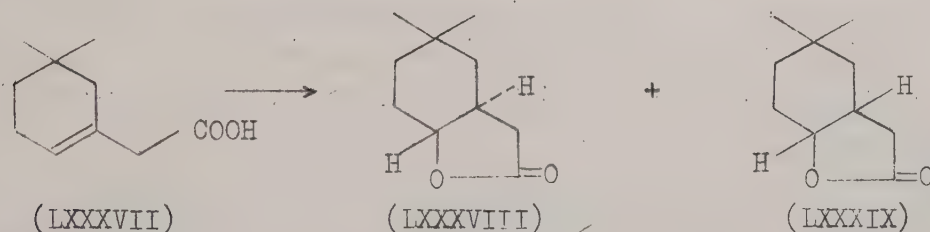


Afin de déterminer si notre lactone était un produit pur ou non, nous l'avons réduite en glycol par l'hydruire double de lithium et d'aluminium, et chromatographié le produit de réaction (la séparation chromatographique des glycols se fait en général mieux que celle des lactones): nous avons effectivement séparé deux glycols isomères $C_{15}H_{28}O_2$ (F.112-113° et F.93-95°).

Pour vérifier notre hypothèse sur l'origine de cette fraction lactonique, nous avons traité dans les mêmes conditions que l'acide

dihydro- α -ionylidène acétique, l'acide allo-bicyclofarnésique (LXXVIIIb) que nous avons obtenu au cours de la cyclisation (et isolé sous forme d'ester méthylique): il se forme une fraction lactonique liquide de formule $C_{15}H_{24}O_2$, avec un rendement de 35%. Après réduction avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium et chromatographie, nous avons obtenu deux glycols $C_{15}H_{28}O_2$ (F.109-110° et F.130-133°) qui sont différents * des deux glycols F.112-113° et 93-95°, ce qui montre que notre fraction lactonique initiale ne provenait pas de l'acide allo-bicyclofarnésique **.

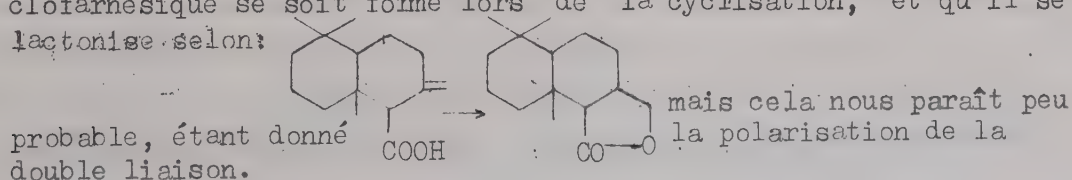
Au cours de leurs travaux sur l'acide allo-cyclogéranique (LIV = LXXXVII), qui est comparable à l'acide allo-bicyclofarnésique, Vodoz et Schinz [75] et Tschudi [76] obtiennent, par traitement à l'acide sulfurique concentré pendant huit jours à 0°, un mélange de deux lactones: ce dernier auteur démontre que ces deux lactones sont stéréoisomères, et possèdent les structures (LXXXVIII) et (LXXXIX). (Il nous semble d'ailleurs que cette démonstration n'est pas absolument convaincante.)

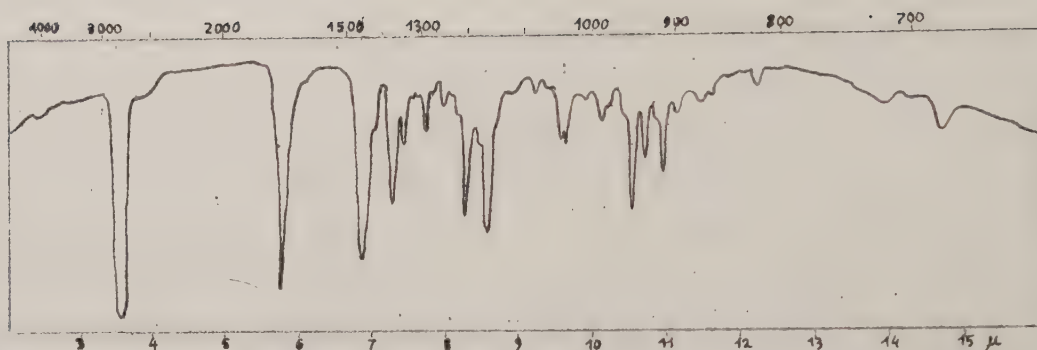


Nous avons effectué le même traitement sur notre acide allo-bicyclofarnésique, et avons obtenu une lactone $C_{15}H_{24}O_2$, F.151-153°, dont le spectre infrarouge, représenté ci-dessous, nous a indiqué (bande à 1748 cm^{-1}) qu'il s'agissait d'une δ -lactone.

* Le mélange des glycols F.112-113° et 109-110° fond à 98-112°.

** Nous avons également envisagé la possibilité qu'un acide γ -bicyclofarnésique se soit formé lors de la cyclisation, et qu'il se lactonise selon:

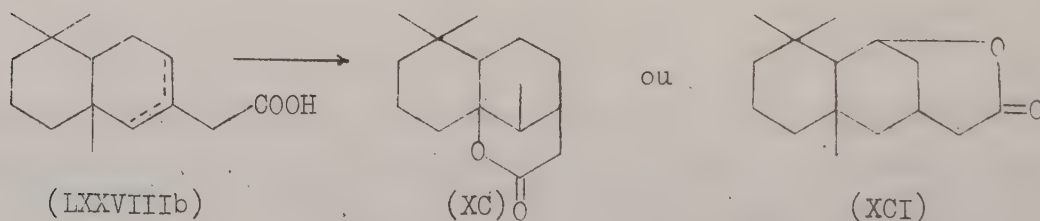




Lactone $C_{15}H_{24}O_2$, F.151-153°.

(Spectrophotomètre I.R. Baird à double faisceau.
Suspension dans le nujol)

Il est possible que dans les conditions d'expérience, une inversion rétropinacolique ait eu lieu, qui aurait provoqué la migration du méthyle angulaire, et notre δ -lactone pourrait avoir la formule (XC); il se pourrait aussi qu'à la suite d'une migration de la double liaison de l'acide allo-bicyclofarnésique (LXXVIIIb), notre lactone ait la structure (XCI).

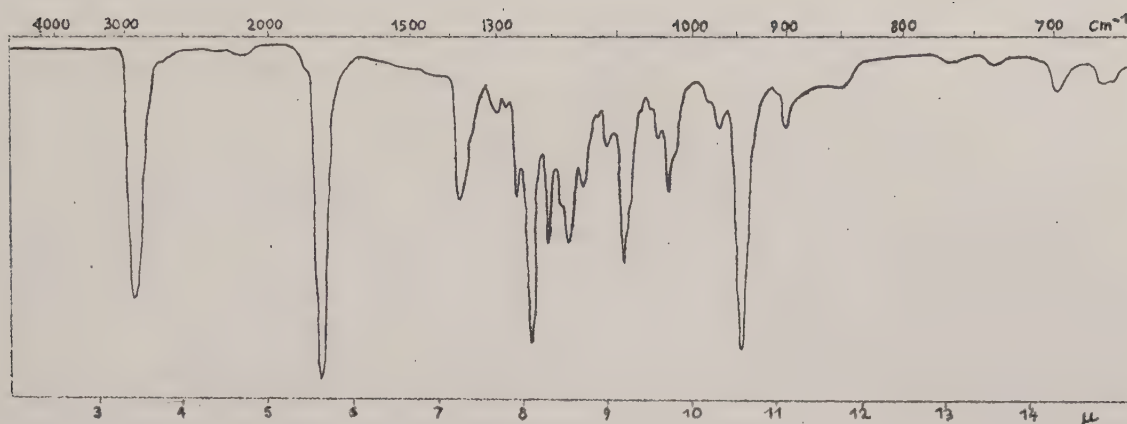


En raison du manque de produit, nous n'avons pu poursuivre cette étude.

B. Lactone $C_{17}H_{28}O_2$, F.135-136°.

Nous avons vu (p.29) qu'au cours de la synthèse de l'ambréinoli-
de, il se formait, par lactonisation sous l'action de la chaleur, à côté de l'acide α -bicyclofarnésylacétique (LXXXIb) une γ -lactone saturée isomère, $C_{17}H_{28}O_2$, F.135-136°, dont le spectre infrarouge est re-

présenté ci-dessous:



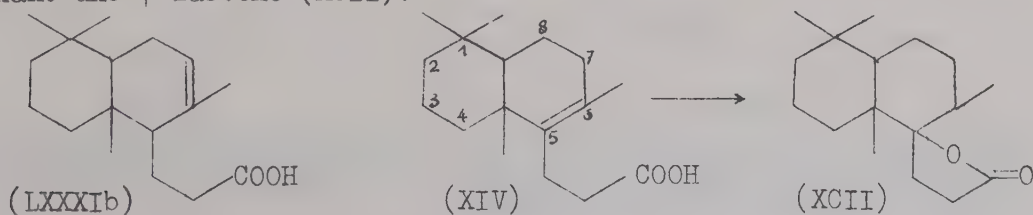
Lactone $C_{17}H_{28}O_2$, F.135-136°.

(Spectrophotomètre I.R. Perkin-Elmer à double faisceau. Solvant: CS_2)

A l'époque où nous avons repris l'étude de cette lactone, nous ne possédions plus d'acide α -bicyclofarnésylacétique: nous avons donc vérifié, dans la série de l'irone, où une synthèse analogue nous avait donné une lactone $C_{18}H_{30}O_2$ comparable (voir p.46) que, après séparation de cette lactone, il n'était pas possible d'en obtenir une plus grande quantité par chauffage de la partie acide restante: par conséquent, l'acide qui était à l'origine de la lactone était un produit secondaire de réaction.

Nous avons envisagé, quant à la nature de ce précurseur, plusieurs hypothèses:

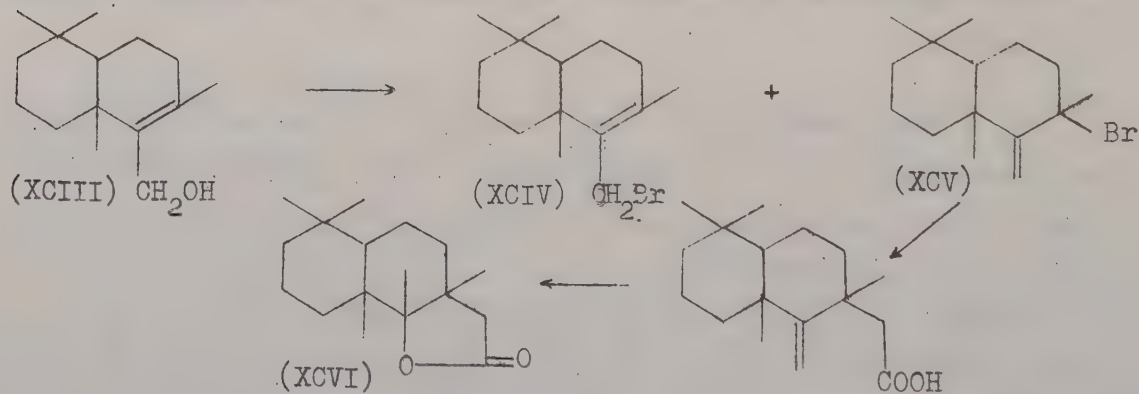
1) Il est possible que l'acide α -bicyclofarnésylacétique (LXXXIb) soit accompagné d'une certaine quantité d'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV): ce dernier se cycliserait par action de la chaleur en donnant une γ -lactone (XCII):



Nous avons vu que la réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium du mélange des acides α - et β -bicyclofarnésiques (LXXVI et LXXVII) réduisait sélectivement l'acide α -. Nous avons repris cette réaction, et traité dans les mêmes conditions l'acide β -bicyclofarnésique pur F.154,5-156°: nous avons constaté que 5 % de l'acide étaient malgré tout, réduits. Le β -bicyclofarnésol ainsi formé pourrait être à l'origine de l'acide β -bicyclofarnésylacétique. D'autre part, il est possible, que l'acide α -bicyclofarnésylacétique (LXXXIb) subisse une migration de la double liaison en position tétrasubstituée.

En ce qui concerne la possibilité de lactonisation de l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV), la nature des substituants de la double liaison ne permet pas de conclure avec certitude à une polarisation favorable à une lactonisation sur C₅, mais ne permet pas non plus de l'exclure, car les deux atomes de carbone adjacents à la double liaison ont probablement une forte densité électronique. La lactonisation aurait lieu uniquement sous l'effet de la chaleur, ce qui, d'après Linstead et Rydon [77], est possible si la double liaison est suffisamment polarisée.

2) Nous venons de voir que, lors de la réduction du mélange des acides α - et β -bicyclofarnésiques, une partie de l'acide β - se trouvait réduit en β -bicyclofarnésol (XCIII): or, cet alcool est de type allylique: par conséquent, on peut s'attendre, après sa bromuration, à obtenir les deux bromures (XCIV) et (XCV); le bromure tertiaire conduirait, après la série de réactions effectuées, à la lactone (XCVI) * .



* D'après les modèles moléculaires à calottes de Stewart, une telle structure est stériquement possible.

Il est certain que le bromure primaire se formera en quantité prépondérante, mais l'étude du mécanisme du réarrangement allylique (Ingold [53] p.586) et les résultats expérimentaux de Young et Lane [78] permettent d'envisager la formation de bromure tertiaire en quantité non négligeable..

3) Nous avons jusqu'à présent, pour la cyclisation de l'acide dihydro- α -ionylidène acétique, implicitement admis que le système bicyclique formé avait ses deux cycles en relation trans l'un par rapport à l'autre. Effectivement, Gamboni, Schinz et Eschenmoser [79] étudient les facteurs stériques intervenant au cours des cyclisations catalysées par les acides, semblables à celles que nous effectuons ici: ils concluent, pour la cyclisation d'un acide comme l'acide dihydro- α -ionylidène acétique transoïde (LXXIVb), à la formation d'un système trans-décalinique, qui seul permet la coplanarité nécessaire des centres réactionnels en jeu * .

Toutefois, il semble, d'après un récent travail de Bachmann, Ross, Dreiding et Smith [80] que, si le système trans-décalinique est plus stable que le système cis-décalinique, il n'en est pas de même lorsqu'un groupement méthyle angulaire est présent, et c'est alors le système cis qui est le plus stable. De plus, Caliezi et Schinz [57] ont décrit deux acides β -bicyclofarnésiques stéréoisomères dont l'un doit donc être cis et l'autre trans.

On ne peut donc pas absolument éliminer l'hypothèse suivant laquelle un système cis-décalinique se serait formé au cours de la cyclisation, et pour lequel nous pouvons de nouveau envisager les deux hypothèses précédentes ** .

Nous avons étudié ces différentes hypothèses:

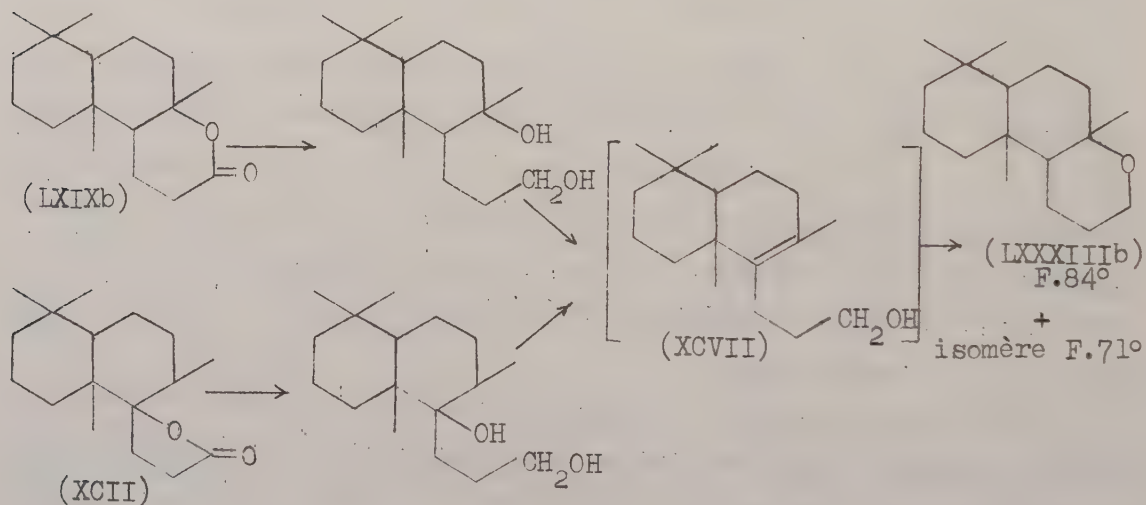
1.)

a) Nous avons vu (p.8) que l'isoambréinolide F.98°, obtenu par trai-

* Nous rappelons que les produits provenant de la cyclisation de l'acide dihydro- α -ionylidène acétique cisoïde ont été éliminés du produit de réaction (acides allo-) et n'entrent donc pas en considération ici.

** Ces structures sont stériquement possibles, d'après les modèles moléculaires de Stewart.

tement acide de l'ambréinolide (LXIXb) naturel, était une γ -lactone; le fait que cette lactone donne, après réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium, un glycol différent de celui obtenu par réduction de l'ambréinolide, mais que la déshydratation de ces deux glycols conduit aux deux mêmes oxydes, dont on est sûr que l'un possède la structure (LXXXIIIb $\equiv$ XI) (voir p. 8), nous amène à conclure que la déshydratation des deux glycols passe par un même intermédiaire: on peut, par exemple, formuler celui-ci comme (XCVII), et l'isoambréinolide F.98° ne peut posséder que la structure (XCII) (A/B trans) que nous avons également envisagée pour notre lactone F.135-136°. Burn et Rigby [81] viennent d'ailleurs d'obtenir, à partir de la marrubiine, une lactone qui a certainement la structure (XCII). Ils ont comparé leur produit à l'isoambréinolide F.98° et ont trouvé les deux produits identiques *.

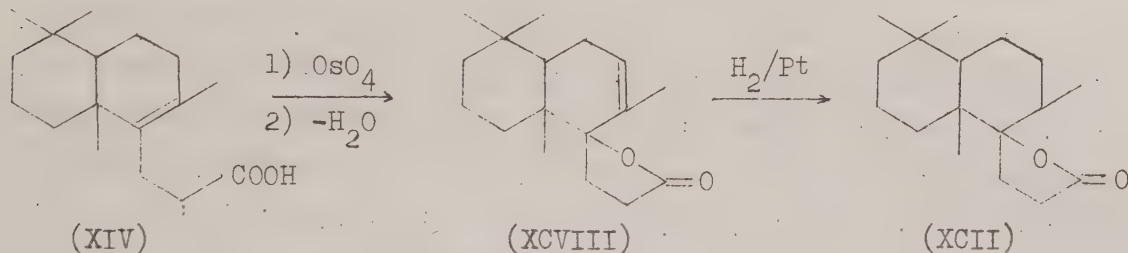


Toutefois, une telle lactone (XCII) possède quatre atomes de carbone asymétriques: la configuration de deux d'entre eux est fixée si on admet un système trans-décalinique: on peut donc s'attendre à quatre formes stéréoisomères de cette lactone.

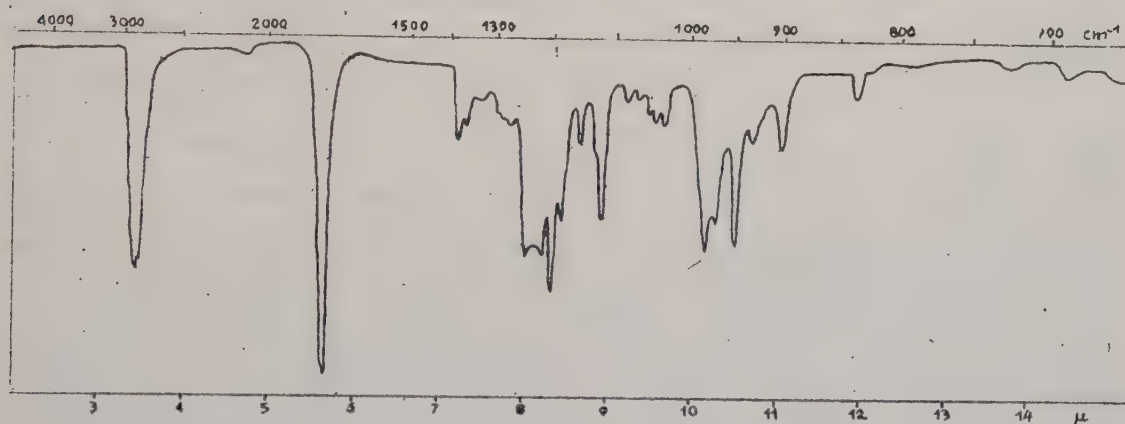
b) Dietrich, Lederer et Mercier [30] ont, à partir de l'acide β -

* Communication privée: pas d'abaissement du point de fusion du mélange des deux produits; même pouvoir rotatoire spécifique.

bicyclofarnésylacétique (XIV) optiquement actif, par hydroxylation au tétraoxyde d'osmium suivie de déshydratation, synthétisé une γ -lactone insaturée dont la structure (XCVIII) semble assurée.



Nous avons donc effectué à nouveau la préparation de cette lactone, que nous avons ensuite hydrogénée: nous avons ainsi obtenu une γ -lactone saturée $C_{17}H_{28}O_2$, F.148°, $[\alpha]_D^{18} = +7.6$, qui est donc un des stéréoisomères possibles de l'isoambréinolide F.98°, et possède donc aussi la structure (XCII); elle est différente de notre lactone F.135-136°*.



Lactone $C_{17}H_{28}O_2$, F.148°.

(Spectrophotomètre I.R. Perkin-Elmer à double faisceau. Solvant: CS_2)

Cette lactone F.148° donne, par réduction à l'hydruure double de lithium et d'aluminium un glycol $C_{17}H_{32}O_2$ (F.108-110°), dont la déshydratation nous a conduit, comme prévu, à l'oxyde F.84° (LXXXIIIb) que l'on obtient aussi à partir de l'ambréinolide et de l'isoambréinolide F.98°. (Le deuxième oxyde, F.71°, qui se forme toujours en faible pro-

* Comparaison des spectres I.R. (voir p.33).

portion, n'a pas été isolé ici, la déshydratation ayant été effectuée sur une faible quantité.)

Nous avons ensuite réduit la lactone F.135-136° par l'hydrure double de lithium et d'aluminium: le glycol $C_{17}H_{32}O_2$ (F.104-105°) obtenu, a été déshydraté dans les mêmes conditions que les glycols précédents: mais cette fois-ci, nous n'avons pas obtenu les mêmes oxydes: après chromatographie du produit de réaction, nous avons obtenu, à côté de fractions non cristallisables, une très faible quantité d'un produit F.48-50° dont nous n'avons malheureusement pas pu faire effectuer l'analyse.

Cette série de réactions nous permet donc d'exclure la structure (XCII) pour la lactone F.135-136°.

2) Nous avons, d'autre part, cherché à vérifier si, comme nous en formulons l'hypothèse, l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV) (A/B trans) pouvait être le précurseur de la lactone F.135-136°, et pouvait, par conséquent, se lactoniser sous l'effet de la chaleur.

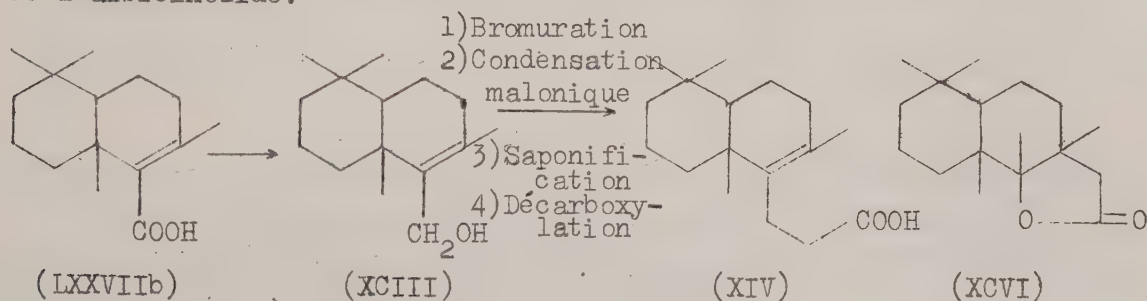
Nous avons donc chauffé l'acide β -bicyclofarnésylacétique (F.122-123°) obtenu à partir de l'ambréinolide naturel, pendant 2 h 1/2 à 190-200° sous le vide de la trompe (conditions sensiblement plus énergiques que celles sous lesquelles nous avons obtenu la lactone F.135-136°). Après ce chauffage, nous avons récupéré la quasi-totalité de l'acide de départ, ce qui infirme donc notre hypothèse, à condition que le produit qui nous a fourni la lactone F.135-136° ait été absolument neutre: en effet il suffit souvent de traces d'acides pour que de telles lactonisations puissent s'effectuer.

Par contre, en traitant le même acide β -bicyclofarnésylacétique pendant 40 minutes par l'acide formique anhydre à l'ébullition, nous avons obtenu, à côté de l'acide de départ, 30 % de partie lactonique à partir de laquelle nous avons isolé, par chromatographie, les deux isoambréinolides F.98° et F.143°, déjà obtenus par isomérisation acide de l'ambréinolide (voir p.8).

3) Notre première hypothèse ne s'étant pas vérifiée, nous avons

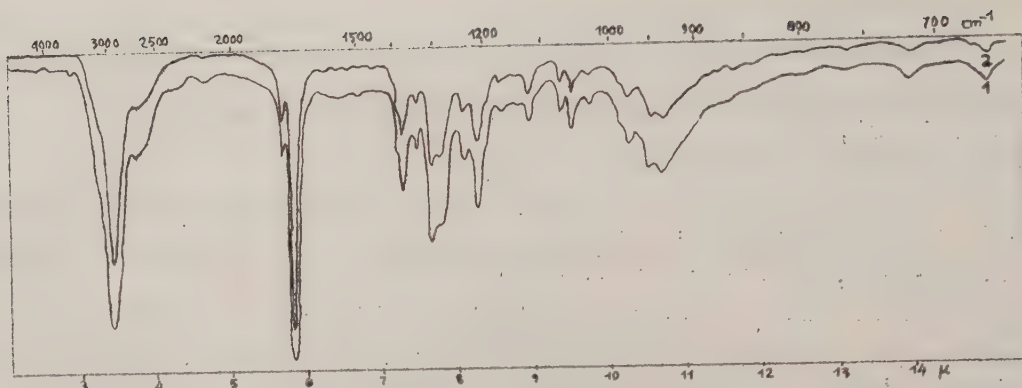
voulu savoir si, comme nous le suggérons dans notre seconde hypothèse, un réarrangement allylique avait lieu, au cours de la bromuration du β -bicyclofarnésol (XCI^{III}), qui aurait permis d'envisager, pour la lactone F.135-136°, la structure (XCVI).

Nous avons donc, à partir de l'acide β -bicyclofarnésique (LXXVIIb) F.153,5-156°, effectué la même suite de réactions que dans la synthèse de l'ambréinolide:



L'acide β -bicyclofarnésique a été estérifié par le diazométhane, et l'ester ainsi obtenu, réduit par l'hydruure double de lithium et d'aluminium en un β -bicyclofarnésol (XCI^{III}) $C_{15}H_{26}O_2$ (F.89-91°). Cet alcool a été bromé par le tribromure de phosphore en présence de pyridine, et le bromure brut condensé avec le malonate d'éthyle sodé; après saponification du diester malonique et décarboxylation du diacide, nous avons obtenu un produit acide qui, après purification par estérification, distillation de l'ester, et saponification, a cristallisé. L'acide ainsi obtenu, $C_{17}H_{28}O_2$, F.136-140°, est insaturé. La microhydrogénation indique la présence d'une double liaison et donne un acide saturé F.143-145°. La comparaison des spectres infrarouges en solution dans le sulfure de carbone, de l'acide insaturé F.136-140°, et de l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV) F.122-123° obtenu à partir de l'ambréinolide optiquement actif, nous a montré que ces deux produits étaient identiques, malgré la différence entre le point de fusion que nous obtenons (136-140°), et celui indiqué par Dietrich et Lederer [29] pour le même acide racémique (122-123°) *.

* Ces auteurs avaient obtenu l'acide racémique en très faible quantité, ce qui ne leur avait pas permis une purification poussée.



(Spectrophotomètre I.R. Perkin-Elmer à double faisceau. Solvant: CS_2)

Courbe (1): Acide $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$, F.122-123° optiquement actif.

Courbe (2): Acide $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$, F.136-140° (courbe décalée de 10 %).

Ce résultat permet de conclure, tout d'abord, que l'acide β -bicyclofarnésique F.154,5-156° a la configuration A/B trans, et ensuite que la bromuration du β -bicyclofarnésol qui dérive de cet acide ne comporte pas de réarrangement allylique.

En définitive, nous arrivons à la conclusion que la γ -lactone $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ F.135-136°, obtenue à côté de l'acide α -bicyclofarnésylacétique (p.29) n'est pas un stéréoisomère de l'isoambréinolide F.98° (structure XCII A/B trans), ni une lactone de structure (XCVI A/B trans).

Nous n'avons pas pu vérifier si notre lactone F.135-136° possédait une des structures A/B cis correspondantes: il nous aurait fallu, pour cela, effectuer la dégradation de la molécule, mais la petite quantité de lactone dont nous disposons ne nous a pas permis de le faire.

Liste des produits nouveaux cristallisés obtenus au cours de la synthèse de l'ambréinolide et de l'étude des produits secondaires.

<u>Lactones</u>	<u>F.</u>	<u>Glycols</u>	<u>F.</u>
$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (γ)	135-136°	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$	112-113°
$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (δ)	151-153°	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$	93-95°

<u>Lactones</u>	<u>F.</u>	<u>Glycols</u>	<u>F.</u>
$C_{17}H_{28}O_2$ (γ)	148°	$C_{15}H_{28}O_2$	109-110°
		$C_{15}H_{28}O_2$	130-133°
<u>Alcool</u>		$C_{17}H_{32}O_2$	104-105°
$C_{15}H_{26}O_2$	89-91°	$C_{17}H_{32}O_2$	108-110°

* * *

- IV -

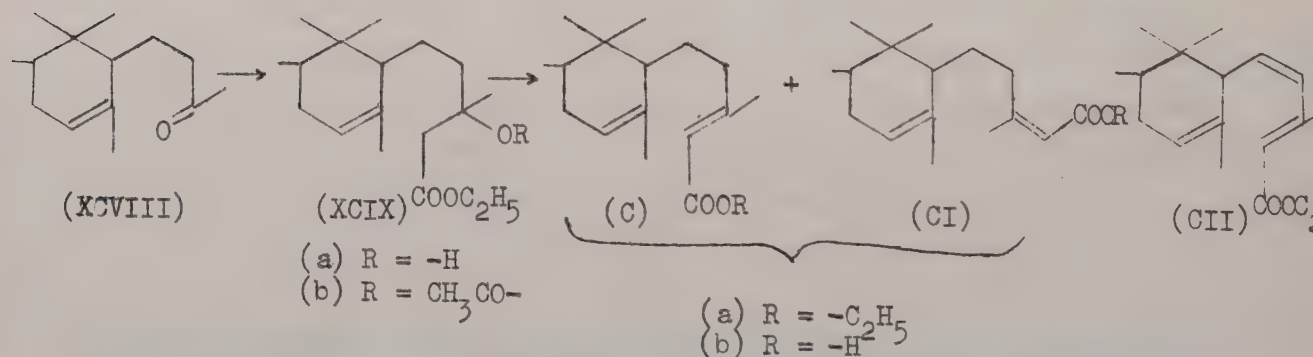
Synthèse du méthyl-2
ambréinolide (CXII) à partir de la
dihydro-iso- α -irone (XCVIII) [69].

Cette synthèse a été effectuée sur le modèle de celle de l'ambréinolide (voir p.24).

L'échantillon de dihydro-irone que nous avons utilisé pour effectuer cette synthèse donne une semicarbazone F.140-142°; il s'agit donc [82] de dihydro-iso- α -irone, ou, en tout cas, d'un mélange contenant une forte proportion de cet isomère: Naves [62,83] a en effet montré que la cyclisation de la pseudo-irone conduit, en général, à un mélange d'irones isomères, difficiles à séparer.

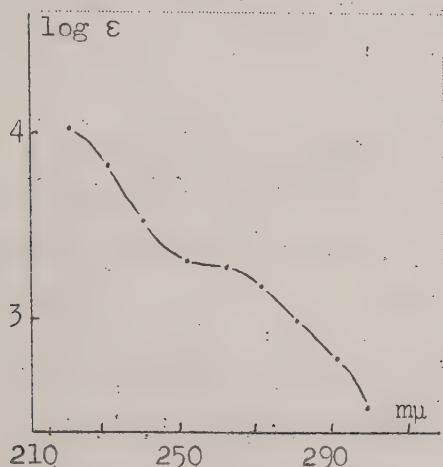
I. Acides méthyl-6 dihydro- α -ionylidène acétiques (Cb et CIb).

[Acides méthyl-3 (tétraméthyl-1'1'3'6' cyclohexène-3' yl-2')-5 pentène-2 oïques].



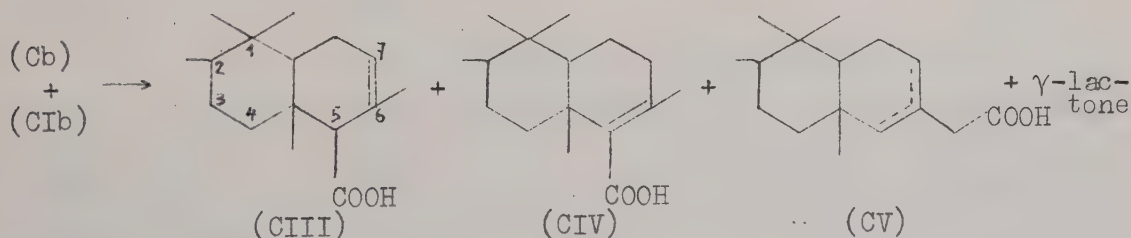
La dihydro-iso- α -irone (XCVIII) a été condensée, selon Reformatsky, avec le bromoacétate d'éthyle en présence de zinc. L'hydroxyester (XCIX) obtenu a dû, pendant sa distillation, se déshydrater partiellement, car l'analyse élémentaire indique une trop forte teneur en car-

bone. Après acétylation par l'anhydride acétique, l'acétate (XCIXb) a été pyrolysé deux fois à 350°, et on a isolé un produit qui doit être le mélange des esters cisoïde et transoïde (Ca et CIa). Le spectre U.V. de ce mélange, représenté ci-contre, présente un maximum à 218 mμ (log ε = 4,03) caractéristique d'un ester α,β-insaturé. L'inflexion vers 260-265 mμ pourrait provenir de la présence, dans la dihydroirone de départ, d'irone non hydrogénée, qui aurait donné l'ester (CII).



La saponification de l'ester (Ca + CIa) nous a donné un produit acide $C_{16}H_{26}O_2$ liquide. Nous n'avons pas réussi à obtenir un sel de benzylthiuronium de ce produit, qui est probablement un mélange des isomères cisoïde et transoïde (Cb et CIb). Nous avons vérifié, par microhydrogénation, la présence de deux doubles liaisons.

II. Cyclisation du mélange des acides méthyl-6 dihydro-α-ionylidène acétiques.

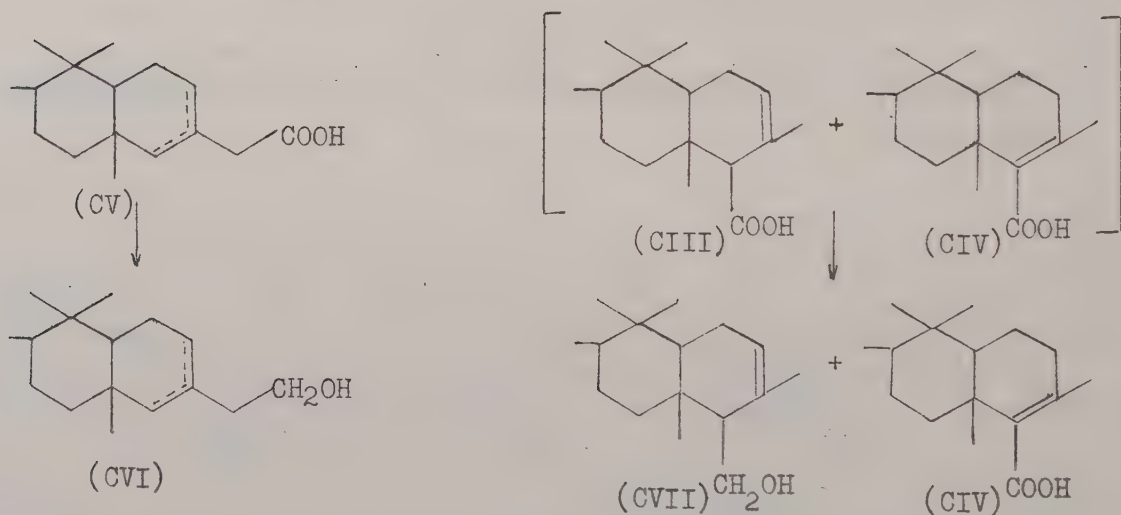


Nous avons traité le produit acide obtenu par la réaction précédente, dans les mêmes conditions que nous avons employées pour l'acide dihydro-α-ionylidène acétique (c'est-à-dire pendant 45 minutes à 70° par l'acide formique anhydre additionné de 5 % d'acide sulfurique concentré).

Du produit brut de réaction, nous avons, comme dans la série de l'ionone, isolé, avec un rendement de 30 %, une lactone $C_{16}H_{26}O_2$, qui est probablement un mélange, et dont nous n'avons pas entrepris l'étude. Le spectre infrarouge indique qu'il s'agit d'une ou de γ -lactones (bande à 1776 cm^{-1}).

Ensuite, par estérification ménagée, au méthanol additionné d'acide sulfurique, nous avons séparé le mélange des acides méthyl-2 α -bicyclofarnésique (acide pentaméthyl-1,1,2,6,10 Δ^6 -décaryl carboxylique-5) (CIII) et méthyl-2 β -bicyclofarnésique (acide pentaméthyl-1,1,2,6,10 Δ^5 -décaryl carboxylique-5) (CIV), qui ne s'estérifient pas dans ces conditions (57 % de la fraction acide de cyclisation), de l'acide méthyl-2 allobicyclofarnésique [acide (tétraméthyl-1',1',2',10' $\Delta^{5\text{ou}6}$ -décaryl-6') éthane-2 oïque] (CV), qui s'estérifie. Par microhydrogénation, nous avons déterminé, dans chacune de ces deux fractions, la présence d'une double liaison.

III. Réduction de l'acide méthyl-2 allobicyclofarnésique (CV) et des acides méthyl-2 bicyclofarnésiques α et β (CIII et CIV).

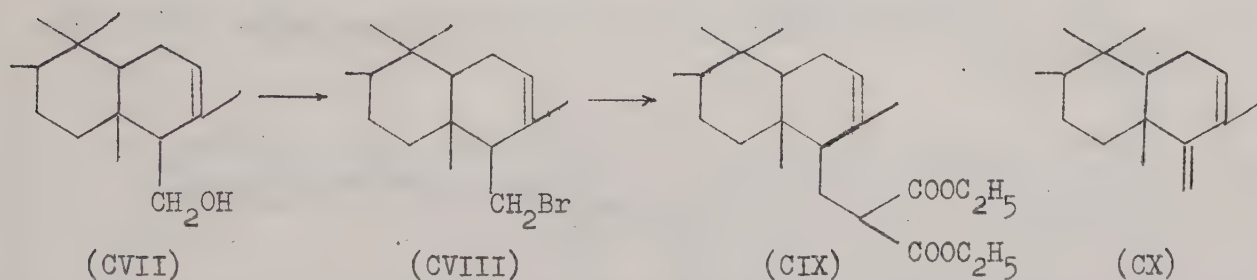


L'acide (CV) a été réduit quantitativement par l'hydrure double de lithium et d'aluminium, en un alcool liquide $C_{16}H_{28}O$ qui est probablement un mélange d'isomères (emplacement variable de la double liaison), car nous n'avons pas pu en obtenir un allophanate cristallisé.

Le mélange des acides (CIII) et (CIV) a été soumis à la réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium, mais 45 % seulement du produit se sont réduits en un alcool $C_{16}H_{28}O$ qui doit donc être le méthyl-2 α -bicyclofarnésol (CVII); nous n'avons pu en obtenir un allophanate cristallisé.

La fraction acide, non réduite, cristallise. Après plusieurs recristallisations, nous avons obtenu un produit pur $C_{16}H_{26}O_2$, F.167-170°. Il s'agit donc, par analogie avec nos résultats obtenus au cours de la synthèse de l'ambréinolide, de l'acide méthyl-2 β -bicyclofarnésique (CIV).

IV. Bromuration du méthyl-2 α -bicyclofarnésol (CVII); condensation avec le malonate d'éthyle sodé.



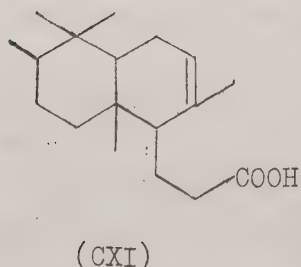
Nous avons traité, selon la méthode décrite par Ruzicka et Firmenich [67] l'alcool (CVII) par le tribromure de phosphore en présence de pyridine. Le bromure (CVIII) brut a été immédiatement traité par une solution alcoolique de malonate d'éthyle sodé; le produit de condensation a été soumis à une distillation fractionnée qui nous a permis d'isoler:

1) un produit qui est probablement l'hydrocarbure (CX), mais que nous n'avons pas isolé à l'état suffisamment pur pour que les résultats d'analyse soient concluants. Le spectre ultraviolet indique un maximum à 235 m μ ($\epsilon = 11.700$), ce qui est donc identique à celui obtenu pour le produit correspondant obtenu dans la synthèse de l'ambréinolide (voir page 27).

2) Le diester (CIX), $C_{23}H_{38}O_4$, que nous avons obtenu avec un rendement de 40 % à partir de l'alcool (CVII).

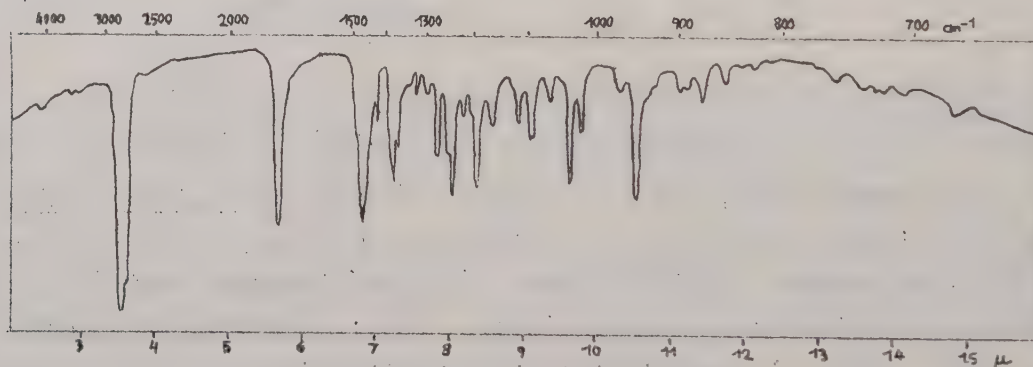
V. Saponification et décarboxylation du diester (CIX) - Acide méthyl-2 α -bicyclofarnésylacétique (CXI). [Acide (pentaméthyl-1'1'2'6'10' Δ^6 -décaryl-6') propane-3 oïque].

Après saponification du diester (CIX), nous avons décarboxylé le diacide obtenu par chauffage sous vide à 100-150° pendant deux heures. Après distillation, le produit de réaction a été séparé en une partie neutre et une partie acide.



1) La partie neutre (25 %) de formule brute $C_{18}H_{30}O_2$, cristallise (F.142-144°). Il s'agit d'une γ -lactone (spectre I.R.: bande à 1770 cm^{-1}). Nous avons déjà, dans la synthèse de l'ambréinolide, obtenu une lactone analogue (F.135-136°) dont nous n'avons pas pu déterminer la structure.

2) La partie acide, liquide, de formule $C_{18}H_{30}O_2$, doit être l'acide (CXI).



Lactone $C_{18}H_{30}O_2$, F.142-144°.

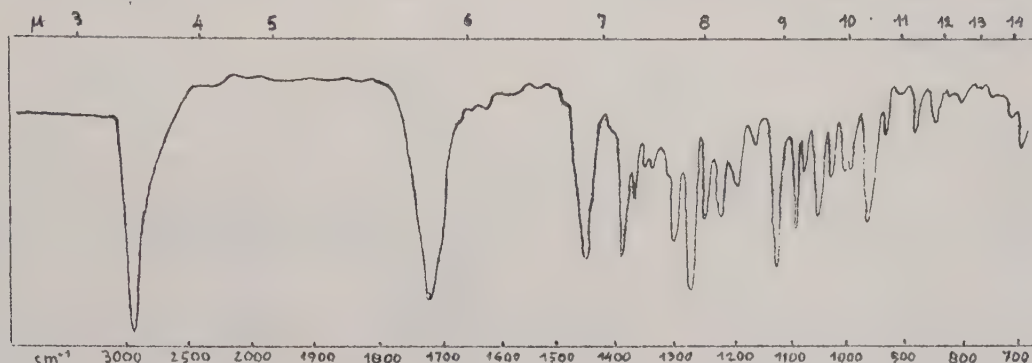
(Spectrophotomètre I.R. Baird à double faisceau.
Suspension dans le nujol)

VI. Lactonisation de l'acide méthyl-2 α -bicyclofarnésylacétique (CXI). Méthyl-2 ambréinolide (CXII).

L'acide (CXI) a été traité par l'acide formique anhydre à 80° pendant 30 minutes. Du produit brut de réaction, nous avons isolé 60 % de partie neutre, qui cristallise difficilement. Après saponification et

relactonisation, nous avons isolé un produit $C_{18}H_{30}O_2$ fondant à 139-141°. Le spectre infrarouge, représenté ci-dessous, indique qu'il s'agit d'une δ -lactone: la bande du groupement $>C=O$ est à 1730 cm^{-1} , ce qui est assez bas; mais l'ambréinolide a la bande $>C=O$ à 1725 cm^{-1} .

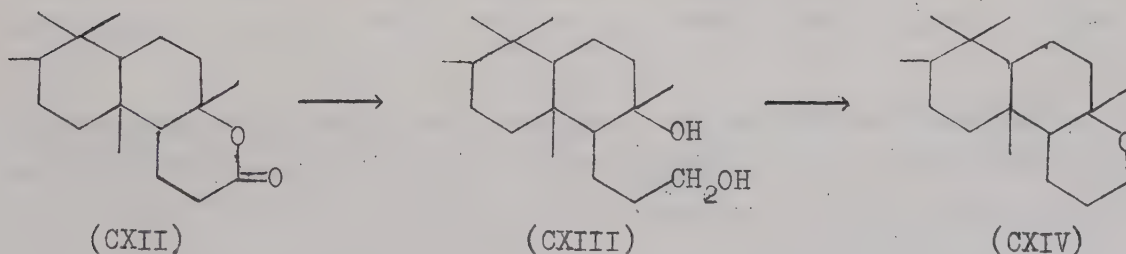
Par analogie avec nos résultats de la synthèse de l'ambréinolide, nous pouvons conclure que cette substance a bien la structure d'un méthyl-2 ambréinolide (CXII).



Méthyl-2 ambréinolide, F.139-141°.

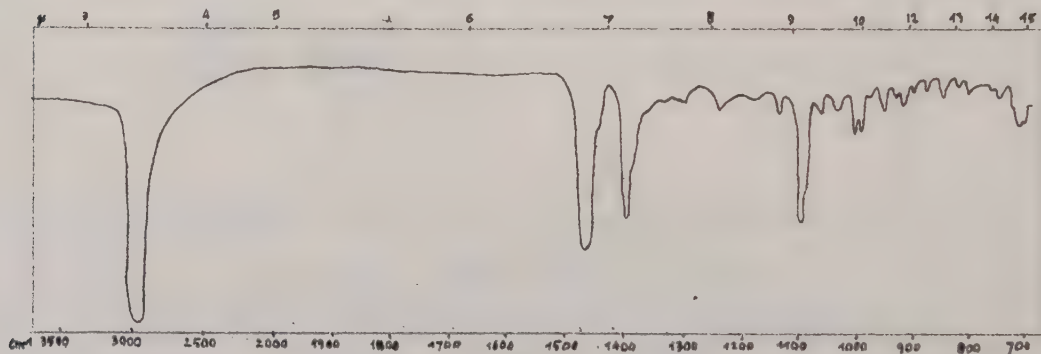
(Spectrophotomètre I.R. Perkin-Elmer à simple faisceau.
Suspension dans le nujol.)

VII. Réduction du méthyl-2 ambréinolide (CXII). Déshydratation du glycol (CXIII). Oxydes dérivés du méthyl-2 ambréinolide (CXIV).



Le méthyl-2 ambréinolide (CXII) a été réduit quantitativement par

l'hydrure double de lithium et d'aluminium, et nous avons obtenu un glycol $C_{18}H_{34}O_2$ (F.140-142°) (CXIII). Nous avons déshydraté ce glycol en le chauffant avec une trace d'acide β -naphtalène-sulfonique. A côté de produits insaturés, nous avons séparé par chromatographie, avec un faible rendement, un produit saturé, cristallisé, $C_{18}H_{32}O$. Par recristallisation fractionnée de ce produit, nous avons réussi à séparer deux substances (F.64-66° et 91-94°), qui doivent donc être les deux oxydes isomères, homologues des deux oxydes (F.71° et F.84°) de l'ambréinolide.



Oxyde $C_{18}H_{32}O$, F.91-94°.

(Spectrophotomètre I.R. Perkin-Elmer à simple faisceau.
Suspension dans le nujol)

Le spectre infrarouge de l'oxyde F.91-94° comporte une forte bande à 1090 cm^{-1} , caractéristique du groupement C-O-C. (L'oxyde de l'ambréinolide F.84°, présente dans son spectre IR une bande analogue à 1093 cm^{-1}).

Aucun de nos deux oxydes ne possède une odeur qui rappelle celle de l'ambre gris, ou celle de l'oxyde de l'ambréinolide F.84°: ils auraient plutôt une odeur fruitée.

Liste des produits nouveaux cristallisés obtenus au cours de la
synthèse du méthyl-2 ambréinolide.

<u>Acide</u>	<u>F.</u>	<u>Glycol</u>	<u>F.</u>
$C_{16}H_{26}O_2$	167-170°	$C_{18}H_{34}O_2$	140-142°
<u>Lactones</u>		<u>Oxydes</u>	
$C_{18}H_{30}O_2$ (γ)	142-144°	$C_{18}H_{32}O$	64-66°
$C_{18}H_{30}O_2$ (δ)	139-141°	$C_{18}H_{32}O$	91-94°

* * * * *

TECHNIQUES UTILISEES

I. Techniques de fractionnement.

1) Distillation.

Les distillations ont été effectuées sous un vide d'environ 0,1mm de mercure, dans des appareils de type Claisen, à colonne Vigreux. Pour de petites quantités (500 mg à quelques mg) nous avons grossièrement fractionné dans un "tube à boules" horizontal chauffé dans un gradient de températures.

2) Chromatographie.

Nous avons uniquement utilisé la technique de la chromatographie sur colonne, par éluations fractionnées avec des solvants organiques [84].

Comme adsorbant, nous avons principalement utilisé une alumine neutre d'activité I/II, préparée à partir d'alumine "pour chromatographie" PROLABO, par mise en suspension dans l'eau, acidification avec l'acide chlorhydrique, lavage répété à l'eau distillée jusqu'à neutralité et séchage à 160-180° pendant quatre heures.

Pour la chromatographie des lactones, l'emploi d'alumine, même neutre, fait courir le risque d'une saponification: aussi avons-nous utilisé, dans ce cas, un adsorbant formé de deux parties de silicate de magnésium pur et d'une partie de "Célite".

II. Techniques analytiques.

1) Point de fusion. Ils ont été déterminés, sur l'appareil de Kofler, sous microscope. Ils sont corrigés.

2) Les dosages acidimétriques ont été effectués sur des échantillons de 1 à 5 mg, à l'aide de l'ultramicroburette Gilmont [85], en comparaison avec de l'acide benzoïque pur.

3) Microanalyses. Les microanalyses de carbone-hydrogène, d'azote (selon Dumas), d'hydrogène mobile (selon Zerevitinov) et de méthoxyle (selon Zeisel) ont été effectués dans les laboratoires de microanalyse de la maison Firmenich (Genève)(Direction: Dr. M.Stoll).

4) Les spectres d'absorption ultraviolette ont été mesurés avec le spectrophotomètre de Beckmann (modèle DU). Les produits étaient en solution dans l'éthanol purifié, en concentrations de l'ordre de 0,01 à 0,05 mg/cm³. Les principaux articles généraux sur l'interprétation des spectres U.V. sont ceux de Braude [86], de Dorfmann [87] et de Fieser [88].

5) Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés soit à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich (Prof. H.H. Günthard) sur le spectrophotomètre à double faisceau de Baird, et le spectrophotomètre à simple faisceau de Perkin-Elmer, soit au laboratoire de la maison Firmenich, à Genève, sur spectrophotomètre à double faisceau de Perkin-Elmer. L'interprétation de ces spectres a été effectuée en utilisant principalement la revue de Colthup [89], et les ouvrages de Randall [90] et de Bellamy [91].

6) Microhydrogénation. A plusieurs reprises, nous avons effectué, sur 3 à 10 mg de substance, des hydrogénations catalytiques quantitatives à la pression normale, en utilisant l'appareil décrit par Clau-son-Kaas et Limborg [92]. Cet appareil permet de mesurer, à chaque instant, avec une précision de 0,01 cm³, la quantité d'hydrogène consommé et l'on peut ainsi effectuer une mesure en une à deux heures. On peut, ensuite, isoler le produit hydrogéné.

III. Identification d'un racémique à l'un des énantiomorphes qui le composent.

Les produit obtenus à partir des substances naturelles, et possé-

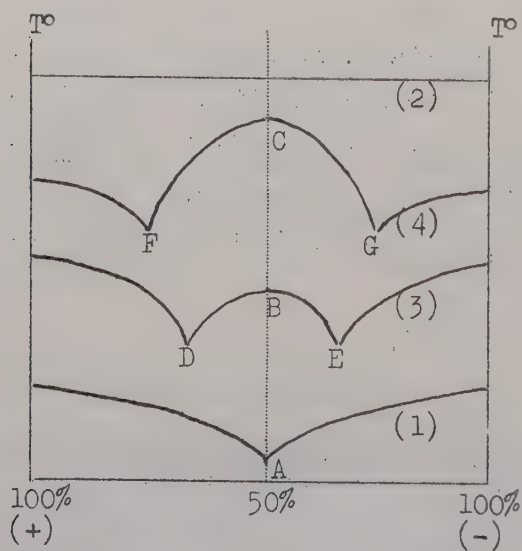
dant dans leur molécule un ou des atomes de carbone asymétriques, ne se présentent en général, que sous une des deux formes énantiomorphes, optiquement active. Par contre, lorsqu'on effectue la synthèse totale de ces produits, on obtient (si l'on n'introduit, au cours de la synthèse, aucune substance asymétrique), un produit inactif qui contient les deux formes énantiomorphes (ou antipodes) en quantités égales: c'est le "racémique".

Il est bien connu que les deux formes énantiomorphes d'une même substance sont douées, dans un milieu symétrique, de propriétés physiques et chimiques absolument identiques.

Au cours de notre travail, nous avons été amenés à comparer les produits dont nous avons effectué la synthèse totale, à des produits optiquement actifs et ayant probablement la même structure. Nous allons brièvement exposer de quelles manières cette comparaison est possible.

1) Point de fusion [93].

Deux énantiomorphes ont le même point de fusion. Toutefois, des mélanges de deux énantiomorphes peuvent avoir un point de fusion différent; le point de fusion du racémique peut également être différent. L'étude des diagrammes représentant la variation du point de fusion en fonction de la composition permet de distinguer plusieurs cas:



a) le produit inactif de synthèse est un conglomérat (courbe 1) représenté par l'eutectique A. Le point de fusion du mélange d'une forme énantiomorphe avec le produit inactif sera donc intermédiaire entre celui de chacun des deux produits.

b) Le produit inactif est une solution solide ou un cristal mixte (courbe 2). Il n'y a pratiquement pas de variation du point de fusion: on peut avoir une légère augmenta-

tion ou diminution.

c) Le produit inactif est un composé possédant une structure cristalline et des propriétés à l'état solide particulières ("racémique vrai")(courbes 3 et 4, points B et C). Ces "racémiques vrais", foment des eutectiques avec chacun des deux énantiomorphes (D,E,F,G). Le point de fusion du "racémique vrai" peut être plus bas (B) ou plus haut (C) que celui des deux énantiomorphes, et les mélanges racémique vrai-énantiomorphe, fondent à des températures variables.

On voit qu'il n'est en général, possible d'identifier ni par leur point de fusion, ni par le point de fusion de leur mélange, un produit optiquement actif, et le produit inactif de même structure.

2) Spectre infrarouge.

On sait que deux substances, ne possédant pas un poids moléculaire trop élevé, n'ont un même spectre infrarouge que si elles sont identiques, et la moindre modification de structure se traduit par une modification du spectre. Par conséquent, deux formes énantiomorphes d'une même substance doivent avoir un même spectre infrarouge (dans un faisceau de rayonnement infrarouge non polarisé). Un racémique vrai, par contre, qui est un composé cristallin ayant ses propriétés particulières, n'a pas le même spectre infrarouge que les deux énantiomorphes correspondants: c'est pourquoi la comparaison des spectres I.R. effectuée sur des substances à l'état solide ne permet aucune conclusion.

Toutefois, si les spectres I.R. sont mesurés sur des substances en solution, la solution du "racémique vrai" est alors identique à une solution des deux énantiomorphes en quantités égales: son spectre I.R. doit donc être identique à celui de la solution d'un des énantiomorphes.

Nous avons utilisé cette technique au cours de notre travail: d'autres auteurs l'avaient déjà employée auparavant [29].

PARTIE EXPERIMENTALE

- I -

Synthèse de l'ambréinolide à partir de la dihydro- α -ionone.

I. Préparation du β -méth, α - γ -(α -cyclogéranyl)- β -hydroxybutyrate d'éthyle (LXXIIIb).

Dans un ballon de 1 litre, muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome, et contenant 200 cm³ de benzène anhydre, 59 g de zinc décapé à l'acide chlorhydrique, lavé et séché, on ajoute petit à petit un mélange de 150 g de bromacétate d'éthyle et de 135 g de dihydro- α -ionone. La réaction démarre assez facilement, en chauffant, et après addition d'un ou deux cristaux d'iode. On interrompt ensuite le chauffage et on règle le débit du mélange bromacétate-dihydro- α -ionone de manière à maintenir le reflux du benzène. Ensuite, on chauffe encore pendant 3 heures et demie à reflux. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de la glace, puis on ajoute suffisamment d'acide chlorhydrique 2N, pour que le précipité d'hydroxyde de zinc se dissolve. Après lavage de la solution benzénique à l'eau, jusqu'à neutralité, on évapore le benzène.

L'huile restante est distillée sous vide: on recueille tout d'abord une petite quantité de bromacétate d'éthyle, puis 160 g d'une huile très légèrement jaune: $E_{0,01} = 100-105^\circ$, $n_D^{19} = 1,4780$. (Caliezi et Schinz [57] indiquent $E_{0,01} = 115-118^\circ$; $n_D^{20} = 1,4743$.)

II. Acétylation du β -méthyl- γ -(α -cyclogéranyl)- β -hydroxybutyrate d'éthyle (LXXIIb).

Dans un ballon rodé de 1 litre muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, on chauffe à l'ébullition 200 cm³ d'anhydride acétique; puis, on ajoute goutte à goutte 176 g de l'hydroxyester (LXXIIb). On laisse ensuite bouillir pendant quatre heures, puis on distille sous vide l'anhydride acétique en excès. Le produit brut est directement employé pour la réaction suivante.

III. Pyrolyse du β -méthyl- γ -(α -cyclogéranyl)- β -acétoxybutyrate d'éthyle.

Dans un ballon de Claisen de 20 cm³, surmonté d'une ampoule à brome, et chauffé dans un bain métallique (alliage de Wood) à 350°, on laisse tomber goutte à goutte l'acétate obtenu dans la précédente réaction. Le produit de pyrolyse distille au fur et à mesure et se condense dans un réfrigérant à air. Le produit est récolté dans un ballon à deux tubulures: par la deuxième tubulure, on exerce une très légère dépression, afin d'entraîner les vapeurs vers le réfrigérant. Le produit ainsi obtenu est pyrolysé une deuxième fois. Le produit brut de la deuxième pyrolyse est repris dans l'éther, la solution étherée, lavée deux fois à l'eau, une fois avec une solution de carbonate de sodium 2N, puis à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après distillation de l'éther, le produit est distillé sous vide; on obtient 161 g d'une huile jaune clair: $E_{0,05} = 104^\circ$; $n_D^{23} = 1,4856$. Spectre U.V.: $\lambda_{\max} = 220 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,0$.

IV. Saponification du dihydro- α -ionylidène acétate d'éthyle (LXXIVb et LXXVb).

161 g de cet ester sont traités par 500 cm³ d'une solution de potasse alcoolique à 10 %, à l'ébullition pendant deux heures. Après séparation de l'insaponifiable (8 %), on isole 133 g d'acide dihydro- α -ionylidène acétique: c'est un produit huileux, très visqueux. $E_{0,05} = 145^\circ$; $n_D^{20} = 1,4984$.

Analyse. Trouvé : C 76,15 % H 10,03 %
 Calculé pour $C_{15}H_{24}O_2$: C 76,22 % H 10,24 %

V. Cyclisation du mélange des acides dihydro- α -ionylidène acétiques.

1-er essai: Dans un ballon de 100 cm³, muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant ascendant, et contenant 30 cm³ d'acide formique (98-99 %) additionné de 2 cm³ d'acide sulfurique concentré, on ajoute goutte à goutte 15 g d'acide dihydro- α -ionylidène acétique; on chauffe pendant trois-quart d'heure à 60°, en agitant bien. Le produit est repris dans l'éther et on élimine une grande partie de l'acide formique par lavages répétés de la solution étherée à l'eau. Par extraction avec une solution de soude 2N, on sépare 11 g de partie acide de 4 g de partie neutre.

2ème essai: Dans un ballon d'un litre à quatre cols, muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre, et contenant 335 cm³ d'acide formique (98-99 %) additionné de 10 cm³ d'acide sulfurique concentré, on ajoute lentement 133 g d'acide dihydro- α -ionylidène acétique, en évitant que la température ne monte au-dessus de 40°. On chauffe alors pendant 3/4 d'heure à 60-70°. Après refroidissement, on neutralise l'acide sulfurique en ajoutant lentement 150 cm³ d'une solution de soude méthanolique: il est nécessaire de bien refroidir extérieurement le ballon avec un bain de glace, et d'agiter fortement. On filtre le sulfate de soude qui a précipité, et la plus grande partie de l'acide formique est ensuite évaporée sous vide, en chauffant le moins possible au bain-marie. Après plusieurs lavages à l'eau pour éliminer l'acide formique restant, la solution étherée du produit de réaction est extraite avec une solution de soude 2N: on sépare ainsi 124 g de partie acide de 8 g de partie neutre* .

* Les expériences sur la partie neutre sont exposées p.62.

VI. Séparation des acides bicyclofarnésiques (LXXVIb) et (LXXVIIb) de l'acide allo-bicyclofarnésique (LXXVIIIb).

Le produit acide obtenu par la précédente cyclisation (124 g) est chauffé à reflux, avec 560 cm³ de méthanol additionné de 36 cm³ d'acide sulfurique concentré, pendant trois heures. Puis, en évitant que la température ne monte au-dessus de 30°, on neutralise la plus grande partie de l'acide sulfurique en ajoutant lentement 225 cm³ d'une solution glacée de soude méthanolique à 20 %: il précipite une importante quantité de sulfate de soude, difficilement filtrable. On distille une grande partie du méthanol sous vide, puis on reprend dans 500 cm³ d'éther. La solution étherée, refroidie par addition de glace, est extraite par une solution glacée de soude 2N: on sépare ainsi 73,5 g de partie acide (acides α - et β -bicyclofarnésiques) de 51 g de partie neutre (allobicyclofarnésate de méthyle).

VII. Réduction du mélange des acides α - et β -bicyclofarnésiques.

Dans un ballon de 2 litres, muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, on met 15 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium en suspension dans 750 cm³ d'éther anhydre (séché sur du sodium). Puis, on ajoute petit à petit 73,5 g du mélange des acides bicyclofarnésiques (LXXVIb et LXXVIIb) en solution dans 100 cm³ d'éther anhydre, à une vitesse telle que le mélange réactionnel se maintienne à l'ébullition. Puis, on chauffe à l'ébullition pendant deux heures, et on laisse ensuite reposer pendant la nuit; le complexe formé avec l'hydrure est soluble: il ne reste dans le ballon qu'un précipité peu abondant. Pour détruire le complexe, ainsi que l'excès d'hydrure, on verse très doucement et en agitant bien, le mélange réactionnel sur de la glace. On ajoute de l'acide chlorhydrique 2N jusqu'à dissolution du précipité gélatineux d'alumine qui s'est formé. On extrait à l'éther et, en traitant la solution étherée par de la soude 2N, on sépare la partie acide de la partie neutre.

La partie neutre (42 g)(α -bicyclofarnésol) est distillée sous 0,1 mm de mercure ($E = 115^\circ$); on obtient un liquide très visqueux. Traité

par une solution d'acide cyanique, selon la technique de Zobrist et Schinz [74], ce produit donne un allophanate qui, après recristallisation dans le méthanol, fond à 193°5 (Schinz [57] indique 193°5-194°5).

La partie acide (30 g) cristallise au bout de quelques jours; après deux recristallisations dans l'acétone, puis quatre dans l'éther de pétrole et sublimation sous un vide de 0,01 mm de Hg, on obtient des cristaux fondant à 153-154°5. Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon authentique d'acide β -bicyclofarnésique (F.154,5-156°), que nous devons à l'amabilité de M. le Dr. H. Schinz (Zurich).

Analyse. Trouvé : C 76,32 % H 10,38 %

Calculé pour $C_{15}H_{24}O_2$: C 76,22 % H 10,24 %

A côté de ce produit, nous avons obtenu en petite quantité, à partir des eaux-mères, des cristaux fondant à 98-101°, qui sont identiques à l'acide β -bicyclofarnésique F.98-101°, stéréoisomère de l'acide F.154,5-156°, déjà décrit par Caliezi et Schinz [57]. (Point de fusion du mélange avec un échantillon authentique.)

VIII. Bromuration de l' α -bicyclofarnésol (LXXIXb).

32 g d' α -bicyclofarnésol, en solution dans 50 cm³ d'éther de pétrole, séché préalablement sur sodium, ont été ajoutés goutte à goutte à une solution de 16 g de tribromure de phosphore et de 1 cm³ de pyridine anhydre dans 20 cm³ d'éther de pétrole. Le ballon, muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, dans lequel s'effectue la réaction, est refroidi extérieurement par un bain de glace et de sel, de sorte que, pendant toute l'addition de l'alcool, la température se maintienne entre -15° et -10°. Ensuite, l'agitation est poursuivie pendant une heure, et on laisse reposer la nuit en laissant revenir à la température ordinaire.

La solution éthéro-pétrolique est ensuite versée dans 50 cm³ d'une solution de carbonate de soude 2N glacée. On extrait plusieurs fois à l'éther de pétrole et on lave la solution éthéro-pétrolique, successivement avec de l'acide sulfurique 2N, une solution saturée de bicarbo-

nate de soude et de l'eau. Après évaporation sous vide de l'éther de pétrole, en évitant le plus possible de chauffer, on obtient 30 g de bromure brut.

IX. Condensation du malonate d'éthyle sodé sur le bromure d' α -bicyclofarnésyle.

Dans un ballon de 250 cm³, muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, on ajoute par petites portions, 3,3 g de sodium à 100 cm³ d'éthanol absolu. Lorsque le sodium a entièrement réagi, on ajoute 25 g de malonate d'éthyle redistillé: la solution devient légèrement trouble.

On chauffe à l'ébullition et on ajoute petit à petit, et immédiatement après sa préparation, les 30 g de bromure d' α -bicyclofarnésyle. On laisse bouillir pendant une heure et demie: il se forme petit à petit un précipité blanc, lourd, de bromure de sodium. Après refroidissement, on filtre le bromure de sodium (on en obtient 5 g au lieu de 15 g; toutefois, il en précipite encore de la solution alcoolique). La solution alcoolique est reprise dans 200 cm³ d'eau; puis, on extrait à l'éther, la solution étherée est lavée à l'eau, puis séchée. Après distillation de l'éther, on obtient 37 g d'une huile qu'on a tout d'abord distillée sous le vide de la trompe à eau et ensuite sous vide poussé.

Fraction 1.	$E_{35} = 90^\circ$	13 g
Fraction 2.	$E_{0,05} = 70^\circ$	10,3 g
Fraction 3.	$E_{0,05} = 80^\circ$	1,64 g
Fraction 4.	$E_{0,1} = 150-160^\circ$	10,7 g

La fraction 1 est du malonate d'éthyle qui n'a pas réagi.

La fraction 2 est un hydrocarbure de structure probable (LXXXIV).

Le spectre U.V. de cette fraction est représenté p.27.

400 mg de cette fraction de distillation ont été chromatographiés sur 15 g d'alumine neutre (activité I-II)(élutions de 45 cm³):

1) Ether de pétrole	300 mg
2) Ether de pétrole	24 mg
3) Ether de pétrole/benzène 19:1	50 mg
4) Ether de pétrole/benzène 19:1	15 mg
	389 mg

La fraction 1 de la chromatographie, après distillation dans un tube à boules, a été analysé :

Analyse. Trouvé : C 88,02 % H 11,91 %
 Calculé pour $C_{15}H_{24}$: C 88,16 % H 11,84 %

La fraction 4 est l' α -bicyclofarnésylmalonate d'éthyle (LXXXb) : c'est un produit très visqueux, qui a été redistillé dans un tube à boules pour l'analyse.

Analyse. Trouvé : C 72,68 % H 10,09 %
 Calculé pour $C_{15}H_{24}$: C 72,49 % H 9,96 %

X. Saponification et décarboxylation de l' α -bicyclofarnésylmalonate d'éthyle (LXXXb).

10,7 g d' α -bicyclofarnésylmalonate d'éthyle sont chauffés à reflux pendant trois heures avec 50 cm³ de potasse éthanolique à 10 %. Après refroidissement, on ajoute 200 cm³ d'eau. Par extraction de la solution alcaline à l'éther, on sépare 1,1 g de partie insaponifiable. La phase aqueuse est alors acidifiée à l'acide chlorhydrique 2N et extraite à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée, et l'éther distillé. En voulant éliminer sous vide les dernières traces d'éther, le produit commence à se décarboxyler. Par chauffage de ce produit à 150° pendant 2 heures sous le vide de la trompe, la décarboxylation s'effectue, accompagnée d'une abondante formation de mousse. On obtient ainsi 7 g de produit brut.

La distillation sous vide poussé donne 6,2 g d'une huile ($E_{0,1} = 144-148^\circ$), qui, après une nuit, cristallise partiellement. En diluant par 3 cm³ d'éther de pétrole, on arrive à essorer 500 mg de cristaux.

1) Les cristaux: après quatre recristallisations dans le méthanol aqueux, on obtient un produit neutre fondant à 135-136° et qui ne donne pas de réaction colorée avec le tétranitrométhane.

Analyse. Trouvé : C 77,05 % H 10,57 %
 Calculé pour $C_{17}H_{28}O_2$: C 77,22 % H 10,67 %

Saponification et relactonisation: 60 mg du produit F.135-136°

sont chauffés à reflux pendant 1 heure et demie avec 10 cm³ de potasse hydroalcoolique à 10 %. On dilue avec 20 cm³ d'eau et on extrait à l'éther pour séparer l'insaponifiable. On acidifie alors la solution alcaline, on extrait à l'éther et on laisse reposer pendant une heure (relactonisation). On rend alors alcalin avec de la soude 2N glacée et on sépare la partie acide, non relactonisée. La phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée, et l'éther distillé. On obtient 50 mg de produit F.135-136°, identique au produit de départ (pas d'abaissement du point de fusion lorsqu'on mélange les deux produits). Le produit est donc une lactone.

Points de fusion-mélange.

Avec l'ambréinolide racémique: dépression de 30°. Avec l'isoambréinolide F.143°: dépression de 30°.

Le spectre infrarouge indique une γ -lactone (bande à 1777 cm⁻¹).

2) Le produit liquide est l'acide α -bicyclofarnésylacétique (LXXXIb). Il est insaturé au tétranitrométhane. Après distillation dans un tube à boules ($E_{0,03} = 125-130^\circ$) le produit est analysé:

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 77,41 %	H 10,73 %
	Calculé pour C ₁₇ H ₂₈ O ₂ :	C 77,22 %	H 10,67 %

Titration. (Ultramicroburette Gilmont): 1,49 mg de produit consomment 0,1562 cm³ de potasse alcoolique; 1,97 mg d'acide benzoïque consomment 0,5273 cm³ de potasse alcoolique: poids moléculaire de notre produit: 294 (calculé: 264). (Les produits à titrer sont dissous dans 1 cm³ d'éthanol pur; indicateur: phénolphtaléine.)

XI. Lactonisation de l'acide α -bicyclofarnésylacétique (LXXXIb).

500 mg d'acide α -bicyclofarnésylacétique ont été chauffés pendant 30 minutes à 70-75° avec 5 cm³ d'acide formique (98-99 %); le mélange réactionnel prend une coloration violette. Après refroidissement, on reprend dans l'éther et on neutralise en secouant deux fois avec une solution de soude 2N glacée. On lave la solution étherée plusieurs

fois à l'eau et, après séchage et distillation de l'éther, on isole 470 mg de produit neutre.

Ce produit neutre est saponifié par chauffage à l'ébullition avec 10 cm³ de soude alcoolique à 10 %, pendant 2 heures. Après extraction à l'éther pour séparer l'insaponifiable, on acidifie et on laisse reposer une heure (relactonisation). On extrait alors avec de l'éther et, après séparation de la partie encore acide, on isole 123 mg d'une huile incolore qui, traitée par quelques gouttes d'éther de pétrole, cristallise. Après trois recristallisations dans l'éther de pétrole, les cristaux fondent à 138-140°. Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon authentique d'ambréinolide racémique.

Analyse. Trouvé : C 77,14 % H 10,69 %

Calculé pour C₁₇H₂₈O₂ : C 77,22 % H 10,67 %

La partie non relactonisée après une heure, se relactonise après plusieurs heures en fournissant encore de l'ambréinolide.

- II -

Etude des γ -lactones C₁₅H₂₄O₂ et C₁₇H₂₈O₂ obtenues au cours de la synthèse de l'ambréinolide.

A. Lactone liquide C₁₅H₂₄O₂.

Nous avons utilisé, pour effectuer les expériences décrites ci-dessous sur cette lactone, la fraction neutre obtenue dans le premier essai de cyclisation (voir p.56).

I. Saponification et relactonisation.

322 mg de la partie neutre obtenue par cyclisation de l'acide dihydro- α -ionylidène acétique, ont été chauffés à l'ébullition pendant une heure avec 5 cm³ de soude 2N et 4 cm³ d'éthanol. On sépare, de la

manière habituelle, 24 mg d'insaponifiable. La solution alcaline contenant la partie saponifiable, est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2N; on ajoute 100 cm³ d'éther et on laisse relactoniser pendant la nuit. On extrait alors avec de la soude 2N glacée la partie relactonisée et, après lavage à l'eau de la phase étherée, séchage et distillation de l'éther, on isole 163 mg de produit liquide qui, après distillation ($E_{0,05} = 115-120^\circ$), sont utilisés pour l'analyse et le spectre I.R. Il ne donne pas de réaction colorée avec le tétranitrométhane.

Analyse. Trouvé : C 76,18 % H 10,20 %
Calculé pour $C_{15}H_{24}O_2$: C 76,22 % H 10,24 %

En laissant plus longtemps en milieu acide la partie non relactonisée pendant une nuit, on isole 112 mg de lactone.

II. Réduction de la lactone liquide $C_{15}H_{24}O_2$.

1,4 g de lactone brute sont traités par 600 mg de $LiAlH_4$ dans 40 cm³ d'éther anhydre. On laisse reposer la nuit. Le complexe est ensuite détruit avec le minimum de glace: ainsi, l'alumine précipite en grumeaux; on extrait ainsi facilement à l'éther et on triture les grumeaux avec de l'éther pour ne pas perdre de produit: on peut ainsi éviter l'emploi d'acide, qui pourrait peut-être causer une déshydratation. On obtient ainsi 1,4 g de produit que l'on chromatographie sur 45 g d'alumine (activité II-III). Fractions de 100 cm³.

1) Benzène	32 mg
2) Benzène/éther .. 19:1..	41 mg
3) Benzène/éther .. 9:1..	249 mg
4) Benzène/éther .. 1:1..	437 mg
5) Benzène/éther .. 1:1..	160 mg
6) Benzène/éther .. 1:1..	79 mg
7) Ether	10 mg
	1008 mg

Le reste du produit est resté adsorbé sur la colonne et a dû être extrait par l'alcool chaud.

Les fractions 3 et 4 cristallisent:

La fraction 3, après 5 recristallisations dans l'éther/éther de

pétrole, donne des cristaux incolores F.112-113°.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 74,69 %	H 12,00 %
	Calculé pour $C_{15}H_{28}O_2$:	C 74,95 %	H 11,74 %

La fraction 4, après 5 recristallisations dans l'éther/éther de pétrole, donne des cristaux incolores fondant à 93-95°.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 74,96 %	H 11,70 %
	Calculé pour $C_{15}H_{28}O_2$:	C 74,95 %	H 11,74 %

III. Saponification de l'allobicyclofarnésate de méthyle.

6,5 g de cet ester, obtenu comme il est indiqué p.57, sont chauffés à l'ébullition pendant deux heures avec 20cm³ de soude 2N et 10cm³ d'éthanol. Après séparation de la partie insaponifiable de la manière habituelle, on obtient 5,86 g d'acide. Une petite portion est distillée, pour l'analyse ($E_{0,03} = 120^\circ$).

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 76,33 %	H 10,36 %
	Calculé pour $C_{15}H_{24}O_2$:	C 76,22 %	H 10,24 %

IV. Lactonisation de l'acide allobicyclofarnésique (LXXVIIIb) par l'acide formique.

5,86 g d'acide allobicyclofarnésique sont chauffés pendant 45 minutes à 65° avec 15 cm³ d'acide formique concentré (98-99 %) et 1 cm³ d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est repris dans l'éther et la solution étherée est lavée une dizaine de fois avec de l'eau glacée, pour éliminer l'acide formique. On sépare ensuite, de la manière habituelle, en partie acide (3,4 g) et partie neutre (2,2 g).

1,9 g de cette partie neutre sont saponifiés par chauffage à l'ébullition pendant 2 heures avec 20 cm³ de soude 2N et 20 cm³ d'éthanol. On sépare l'insaponifiable de la manière habituelle, puis on acidifie la solution alcaline avec de l'acide chlorhydrique 2N, on extrait à l'éther et on laisse relactoniser pendant la nuit. Après extraction, avec de la soude 2N glacée, de la partie non relactonisée,

on isole 1,6 g de partie neutre ($E_{0,05} = 85-95^\circ$).

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 76,14 %	H 10,27 %
	Calculé pour $C_{15}H_{24}O_2$:	C 76,22 %	H 11,00 %

V. Réduction de la lactone précédente.

1,5 g de cette lactone (fraction saponifiée et relactonisée), sont traités par 8,44 mg de $LiAlH_4$ dans 80 cm³ d'éther anhydre. On laisse reposer pendant la nuit. On détruit alors le complexe et l'excès d'hydrure et on isole le produit de réaction, en l'absence d'acide, comme il est indiqué page 63.

Le produit de réaction (1,45 g) est chromatographié sur 45 g d'alumine neutre d'activité II/III. Elutions de 100 cm³.

1)	Benzène	traces
2)	Ether/méthanol 9:1	traces
3)	Benzène/ether 9:1	136 mg
4)	Benzène/ether 3:1	363 mg
5)	Benzène/ether 3:1	219 mg
6)	Benzène/ether 3:1	125 mg
7)	Benzène/ether 1:1	132 mg
8)	Benzène/ether 1:1	83 mg
9)	Benzène/ether 1:3	58 mg
10)	Ether	35 mg
11)	Ether	40 mg
12)	Ether + méthanol 10 %	129 mg
		1320 mg

Les fractions 4, 5, 6 et 7 cristallisent.

La fraction 4, après huit recristallisations dans l'éther/ether de pétrole, donne des cristaux incolores qui fondent à 109-110°.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 75,25 %	H 11,91 %
	Calculé pour $C_{15}H_{28}O_2$:	C 74,95 %	H 11,74 %

Les fractions 5, 6 et 7, après sept recristallisations dans l'éther/ether de pétrole, puis dans l'acétone aqueux, donnent des cristaux incolores qui fondent à 130-135°.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 74,75 %	H 12,02 %
	Calculé pour $C_{15}H_{28}O_2$:	C 74,95 %	H 11,74 %

VI. Lactonisation de l'acide allobicyclofarnésique (LXXVIIIb) par l'acide sulfurique concentré.

1,4 g d'acide allobicyclofarnésique sont ajoutés lentement à 5 cm³ d'acide sulfurique à 80 %, en agitant bien. La solution sulfurique s'échauffe légèrement et se colore en orange. On conserve à la glacière pendant quinze jours (à 0°). Puis on verse dans 20 cm³ d'eau glacée, on sature de sulfate d'ammonium et on extrait à l'éther. De la manière habituelle, on sépare la partie acide (553 mg) de la partie neutre (665 mg).

La partie neutre est distillée dans un tube à boules. $E_{0,04} = 100$ -120°. Elle cristallise partiellement. Après quatre recristallisations dans le méthanol aqueux et une sublimation sous vide poussé, on obtient des cristaux incolores qui fondent à 151-153°.

Analyse. Trouvé : C 76,03 % H 10,43 %

Calculé pour $C_{15}H_{24}O_2$: C 76,22 % H 10,24 %

Le spectre infrarouge indique une δ -lactone (bande à 1748 cm⁻¹).

B. Lactone $C_{17}H_{28}O_2$, F.135-136°.

I. Réduction de l'acide β -bicyclofarnésique F.154,5-156°.

100 mg de cet acide sont traités par 31 mg de $LiAlH_4$ dans 10 cm³ d'éther anhydre. On fait bouillir à reflux pendant deux heures et on laisse reposer pendant la nuit. Après destruction du complexe sur de la glace, on sépare de la manière habituelle la partie acide (95 mg) de la partie neutre (5 mg). La partie acide est l'acide de départ (point de fusion du mélange); la partie neutre est le β -bicyclofarnésol (point de fusion du mélange)(voir p. 71).

II. Synthèse d'un isoambréinolide F.148° de structure (XCII). Sa réduction en glycol, et déshydratation de ce glycol.

a) Hydroxylation de l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV).

480 mg d'acide β -bicyclofarnésylacétique, obtenu à partir de l'ambréine, sont traités par 500 mg de tétr oxyde d'osmium, dans 10 cm³ de pyridine anhydre: la solution prend tout de suite une coloration brun-noir. On laisse reposer pendant cinq jours à la température ambiante. Puis, on évapore la pyridine et on chauffe pendant 4 heures à reflux avec 15 cm³ d'éthanol, 4,5 cm³ de benzène, 12 cm³ de soude 2N et 3 g de mannitol. On dilue alors avec 100 cm³ d'eau et on épuise la solution alcaline à l'éther pour éliminer une partie neutre éventuelle. Puis, on acidifie, on extrait à l'éther et laisse relactoniser pendant 1/2 heure. On isole la totalité du produit (500 mg), que l'on chromatographie sur 11 g d'alumine neutre (activité I-II). Elutions de 30cm³.

1) Benzène	traces
2) Benzène/éther 19:1.. .. .	traces
3) Benzène/éther 9:1.. .. .	traces
4) Benzène/éther 3:1.. .. .	55 mg
5) Benzène/éther 3:1.. .. .	133 mg
6) Benzène/éther 3:1.. .. .	90 mg
7) Benzène/éther 3:1.. .. .	71 mg
8) Benzène/éther 1:1.. .. .	55 mg
9) Benzène/éther 1:1.. .. .	50 mg
10) Benzène/éther 1:1.. .. .	35 mg
11) Benzène/éther 1:	10 mg
12) Ether	traces
	499 mg

L'hydroxylactone cristallise et fond à 140-144°. (Dietrich, Lederer et Mercier [30] indiquent 143-144°).

b) Déshydratation de l'hydroxylactone F.140-144°.

Toutes les fractions de la chromatographie précédente ont été dissoutes dans 10 cm³ de pyridine anhydre. On refroidit la solution dans un bain de glace et on ajoute goutte à goutte 5 cm³ de chlorure de thionyle préalablement distillé sur huile de lin. On laisse reposer un quart d'heure dans la glace, puis on verse dans l'eau, ajoute de la glace, 50 cm³ d'éther et on élimine une partie acide éventuelle par

extraction avec de la soude 2N glacée. On lave à l'eau, on sèche la solution étherée, on distille l'éther et on élimine un reste de pyridine en reprenant plusieurs fois avec du benzène et en évaporant sous vide.

On obtient 405 mg de lactone insaturée brute qui, après deux recristallisations dans l'éther de pétrole, donne de gros cristaux prismatiques incolores fondant à 100-102° (Dietrich, Lederer et Mercier [30] indiquent 104°).

c) Hydrogénation de la lactone insaturée F.100-102°.

72 mg de la lactone insaturée ont été hydrogénés à la pression ordinaire, dans 5 cm³ d'acide acétique glacial et en présence de 20 mg d'oxyde de platine réduit auparavant. Le produit hydrogéné (72 mg) est recristallisé deux fois dans l'éther de pétrole et sublimé sous vide poussé. Les cristaux, incolores, fondent à 148°. Cette lactone possède un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{18} = +7.6$ (mesuré dans le chloroforme).

Analyse. Trouvé : C 77,13 % H 10,69 %
Calculé pour C₁₇H₂₈O₂ : C 77,22 % H 10,67 %

d) Réduction de l'isoambréinolide F.148°.

150 mg de cette lactone ont été réduits par 60 mg de LiAlH₄ dans 10 cm³ d'éther anhydre. On laisse reposer deux heures; puis on isole de la manière habituelle, en absence d'acide (voir p.63), le produit de réaction. Après quatre recristallisations dans le méthanol aqueux, on obtient le glycol en cristaux incolores. F.108-110°. Pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{18} = -0.13$.

Analyse. Trouvé : C 75,84 % H 11,85 %
Calculé pour C₁₇H₃₂O₂ : C 76,06 % H 12,02 %

e) Déshydratation du glycol.

75 mg du glycol sont chauffés dans un tube à boules, pendant une heure au bain-marie bouillant, en présence de 1 mg d'acide β -naphtalène sulfonique. Le produit de déshydratation est alors distillé, dans

le tube à boules, sous vide poussé. ($E_{0,04} = 95^\circ$). Le distillat (75 mg) est alors chromatographié sur 2,5 g d'alumine neutre (activité I-II). Elutions de 8 cm³.

1)	Pentane	7 mg
2)	Pentane	20 mg
3)	Pentane	5 mg
4)	Pentane	traces
5)	Ether de pétrole/benzène 19:1	traces
6)	Ether de pétrole/benzène 19:1	5 mg
7)	Ether de pétrole/benzène 19:1	3 mg
8)	Ether de pétrole/benzène 19:1	2 mg
9)	Ether de pétrole/benzène 9:1	0 mg
10)	Ether de pétrole/benzène 9:1	0 mg
		42 mg

Le produit restant est extrait avec du méthanol chaud (30 mg). Les fractions 6, 7 et 8 cristallisent. Après recristallisation dans le méthanol aqueux, on obtient des cristaux fondant à 81-83° et dont le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec l'oxyde de l'ambroïnolide F.84°.

III. Réduction de la γ -lactone $C_{17}H_{28}O_2$, F.135-136°, et déshydratation du glycol obtenu.

162 mg de lactone sont traités par 60 mg de $LiAlH_4$ dans 10 cm³ d'éther anhydre; on laisse réagir pendant trois heures; puis, on isole le produit de la réaction (158 mg) en l'absence d'acide (voir p.63). On obtient, après trois recristallisations dans l'éther/éther de pétrole, le glycol en cristaux incolores: F.104-105°.

Analyse. Trouvé : C 76,30 % H 11,96 %
Calculé pour $C_{17}H_{32}O_2$: C 76,06 % H 12,02 %

52 mg de glycol sont chauffés pendant 35 minutes à 100° dans un tube à boules, en présence de 1 mg d'acide β -naphtalène-sulfonique. On distille ensuite ($E_{0,05} = 80-100^\circ$). Le distillat (42 mg) est chromatographié sur 2 g d'alumine neutre d'activité I-II (élutions de 5 cm³).

1)	Pentane	..	..	..	..	..	..	..	..	5 mg
2)	Pentane	..	..	..	..	..	..	..	..	1 mg
3)	Pentane	..	..	..	..	..	..	..	..	traces
4)	Ether de pétrole	..	..	..	..	..	..	..	..	traces
5)	Ether de pétrole/benzène	19:1..	..	..	..	..	..	..	..	2 mg
6)	Ether de pétrole/benzène	19:1..	..	..	..	..	..	..	..	6 mg
7)	Ether de pétrole/benzène	19:1..	..	..	..	..	..	..	..	4 mg
8)	Ether de pétrole/benzène	19:1..	..	..	..	..	..	..	..	2 mg
9)	Ether de pétrole/benzène	19:1..	..	..	..	..	..	..	..	2 mg
10)	Ether de pétrole/benzène	9:1..	..	..	..	..	..	..	..	1 mg
11)	Ether de pétrole/benzène	9:1..	..	..	..	..	..	..	..	4 mg
12)	Ether de pétrole/benzène	3:1..	..	..	..	..	..	..	..	3 mg
13)	Ether de pétrole/benzène	3:1..	..	..	..	..	..	..	..	3 mg
14)	Ether de pétrole/benzène	1:1..	..	..	..	..	..	..	..	0 mg
15)	Ether de pétrole/benzène	1:1..	..	..	..	..	..	..	..	1 mg
16)	Benzène	..	..	..	..	..	..	..	..	2 mg
17)	Benzène	..	..	..	..	..	..	..	..	3 mg
										39 mg

Seule la fraction 5 cristallise, après distillation ($E_{0,05} = 80^\circ$); le produit, recristallisé dans le méthanol aqueux, fond à $48-50^\circ$.

IV. Lactonisation de l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV).

a) Lactonisation par la chaleur.

125 mg d'acide β -bicyclofarnésylacétique obtenu à partir d l'ambréine, sont chauffés dans un tube à boules, à $190-200^\circ$ pendant $2\frac{1}{2}$ h, sous le vide de la trompe. On distille ensuite sous vide poussé ($E_{0,1} = 135^\circ$). Après séparation en partie acide et partie neutre, de la manière habituelle, on obtient 7 mg de partie neutre. La partie acide (110 mg) est identique au produit de départ. (Point de fusion du mélange.)

b) Lactonisation par l'acide formique.

350 mg d'acide β -bicyclofarnésylacétique sont chauffés à reflux pendant 40 minutes avec 5 cm³ d'acide formique (98-99 %). L'acide formique est alors évaporé sous vide et le produit repris dans l'éther. Par extraction avec de la soude 2N glacée, on isole de la manière habituelle 237 mg de partie acide de 107 mg de produit neutre.

Le produit neutre est saponifié par chauffage à reflux pendant 3 heures avec 2 cm³ de soude 2N et 2 cm³ d'éthanol. Après extraction

par l'éther, de l'insaponifiable, on acidifie la phase aqueuse par l'acide chlorhydrique 2N et on laisse relactoniser pendant la nuit. On isole ainsi, après extraction de la partie non relactonisée par la soude 2N glacée, 71 mg de lactone que l'on chromatographie sur 2 g d'un mélange de silicate de magnésium et de "Célite" (2:1). Elutions de 20 cm³.

1)	Ether de pétrole	traces
2)	Ether de pétrole/benzène 3:1	0 mg
3)	Ether de pétrole/benzène 3:1	0 mg
4)	Ether de pétrole/benzène 1:1	18 mg
5)	Ether de pétrole/benzène 1:1	17 mg
6)	Ether de pétrole/benzène 1:1	7 mg
7)	Ether de pétrole/benzène 1:3	5 mg
8)	Benzène	4 mg
9)	Benzène	4 mg
10)	Benzène	2 mg
11)	Benzène	1 mg
12)	Benzène/éther 3:1	5 mg
		63 mg

La fraction 4 cristallise; après recristallisation dans le méthanol aqueux, le produit fond à 93-95°. Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec l'isoambréinolide F.98°.

Les fractions 5, 6, 7 et 8 ne cristallisent pas.

Les fractions 9, 10 et 11 cristallisent; après recristallisation dans le méthanol aqueux, le produit fond à 140°. Point de fusion du mélange avec l'ambréinolide optiquement actif (F.142°): 102°. Point de fusion du mélange avec l'isoambréinolide (F.143°): 141-142°.

V. Synthèse de l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV) racémique à partir de l'acide β -bicyclofarnésique F.154,5-156°.

1) Réduction de l'acide β -bicyclofarnésique.

1,7 g de cet acide sont estérifiés par une solution étherée de diazométhane ajoutée en excès. On évapore à sec et le produit brut est directement réduit par 1 g de LiAlH_4 dans 15 cm³ d'éther anhydre. Le produit de réaction (1,67 g) est isolé de la manière habituelle: c'est un liquide qui cristallise après quelques jours. Après deux recristallisations dans le méthanol aqueux et deux recristallisations dans

l'éther de pétrole, les cristaux incolores fondent à 89-91°.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 81,12 %	H 11,83 %
	Calculé pour $C_{15}H_{26}O$:	C 81,02 %	H 11,79 %

2) Bromuration du β -bicyclofarnésol.

1 g de β -bicyclofarnésol est traité selon la technique utilisée pour l' α -bicyclofarnésol (voir p.58) (0,5 g de tribromure de phosphore) 2 gouttes de pyridine anhydre). On obtient 1,1 g de bromure brut.

3) Condensation du malonate d'éthyle sodé sur le bromure de β -bicyclofarnésyle. Saponification et décarboxylation.

(Pour le mode opératoire, voir pp. 59 et 60).

Le bromure brut est condensé avec le malonate d'éthyle sodé obtenu à partir de 1,8 g de malonate d'éthyle, 259 mg de sodium (dans 5 cm³ d'éthanol absolu). Le diester est saponifié: on obtient 470 mg de partie acide et 502 mg de partie neutre. La partie acide se décarboxyle rapidement à 100° sous le vide de la trompe.

Le produit décarboxylé est distillé dans un tube à boules sous 0,06 mm de Hg. Il distille tout d'abord (100°) une très faible quantité de cristaux qui, après recristallisation dans l'éther/éther de pétrole, fondent à 130-134°: il ne s'agit pas de notre γ -lactone $C_{17}H_{28}O_2$, F.135-136°, car le mélange des deux produits fond à 118-130°. Le produit huileux jaune, qui distille ensuite (100-140°), cristallise partiellement. Pour le purifier, on estérifie par le diazométhane; l'ester méthylique est distillé ($E_{0,03} = 115-120^\circ$; $n_D^{20} = 1,5020$), puis saponifié par chauffage à reflux avec 4 cm³ de soude hydroalcoolique N. La partie acide, isolée de la manière habituelle, cristallise. Après cinq recristallisations dans le méthanol aqueux, les cristaux, incolores, fondent à 136-140°.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 77,31 %	H 10,68 %
	Calculé pour $C_{17}H_{28}O_2$:	C 77,22 %	H 10,67 %

Microhydrogénation: 9,69 mg de ce produit, en solution dans l'ac-

de acétique glacial, sont hydrogénés, en présence de PtO_2 , dans l'appareil de Clauson-Kaas et Limborg [92].

Absorption d'hydrogène mesurée: 0,92 cm³.

Absorption d'hydrogène calculée pour une double liaison et ramenée aux conditions de l'expérience: 0,95 cm³. Le produit hydrogéné est isolé et fond, après trois recristallisations, à 143-145°.

Le spectre I.R. de l'acide insaturé., dans le sulfure de carbone, est identique à celui de l'acide β -bicyclofarnésylacétique (XIV) optiquement actif.

=====

- III -

Synthèse du méthyl-2 ambréinolide à partir de la dihydro-iso- α -irone.

Les modes opératoires employés pour cette synthèse sont les mêmes que pour la synthèse de l'ambréinolide. Sauf exception, nous renvoyons à la page où ces modes opératoires sont décrits.

I. Préparation du β -méthyl- γ -(méthyl-6 α -cyclogéranyl) β -hydroxybutyrate d'éthyle (XCIX)(Mode opératoire: voir p.54).

On fait réagir 100 g de dihydro-iso- α -irone avec 92g de bromacétate d'éthyle et 140g de zinc (dans 200cm³ de benzène anhydre).. On obtient 110 g d'hydroxyester brut.

Une petite portion de cet ester est distillée dans un tube à boules: $E_{0,5} = 135^\circ$; $n_D^{19} = 1,4817$.

II. Acétylation de l'hydroxyester (XCIX)(mode opératoire: p.55).

On acétyle l'hydroxyester brut dans 250 cm³ d'anhydride acétique. L'acétate brut, contenant encore un peu d'anhydride acétique, est directement pyrolysé.

III. Pyrolyse du β -méthyl- γ -(méthyl-6 α -cyclogéranyl) β -hydroxybutyrate d'éthyle (mode opératoire: p.55).

L'acétate brut est pyrolysé deux fois de suite à 350° . Le produit brut de pyrolyse (108 g) est distillé sous vide (0,1 mm de mercure). On obtient 103 g de produit probablement assez impur puisque le point d'ébullition varie entre 90° et 120° . $n_D^{20} = 1,4685$.

IV. Saponification du méthyl-6 dihydro- α -ionylidène acétate d'éthyle (Ca et CIa).

Les 103 g d'ester sont saponifiés par chauffage à reflux pendant cinq heures dans la potasse hydroalcoolique (300 cm³ d'eau, 350 cm³ d'éthanol et 56 g de potasse caustique).

On sépare de la manière habituelle 25 g de partie insaponifiable (probablement la dihydro-iso- α -irone de départ) de 70 g de partie acide. La partie acide, très visqueuse, distille à 132-140° sous 0,1 mm de mercure.

Analyse. Trouvé : C 76,63 % H 10,37 %

Calculé pour C₁₆H₂₆O₂: C 76,75 % H 10,47 %

Microhydrogénation (Appareil de Clauson-Kaas et Limborg).

5,61 mg de produit ont été hydrogénés dans l'acide acétique glacial en présence d'oxyde de platine.

Absorption d'hydrogène mesurée: 1,01 cm³.

Absorption d'hydrogène calculée pour deux doubles liaisons et ramenée aux conditions de l'expérience: 1,156 cm³.

Titration: avec de la potasse alcoolique (environ 0,1 N), en comparaison avec l'acide benzoïque (indicateur: phénolphthaléine).

1) Acide benzoïque: 80 mg Potasse: 5,85 cm³ soit 7,32 cm³/100 mg

2) Acide benzoïque: 117 mg Potasse: 8,6 cm³ soit 7,34 cm³/100 mg

Moyenne: 7,33 cm³/100 mg

3) Acide C₁₆H₂₆O₂: 190 mg Potasse: 6,8 cm³ soit 3,56 cm³/100 mg

4) Acide C₁₆H₂₆O₂: 198 mg Potasse: 7,15 cm³ soit 3,61 cm³/100 mg

Moyenne: 3,58 cm³/100 mg

Poids moléculaire de l'acide benzoïque: 122.

Poids moléculaire trouvé de l'acide C₁₆H₂₆O₂: $\frac{7,33 \times 122}{3,58} = \dots 250.$

Poids moléculaire calculé: 250.

V. Cyclisation des acides méthyl-6 dihydro- α -ionylidène acétiques (Cb et CIb)(mode opératoire: p. 56).

61 g du mélange des acides sont cyclisés par traitement avec 170

cm³ d'acide formique (98-99 %) additionné de 5 cm³ d'acide sulfurique concentré. La réaction terminée, on évapore sous vide environ la moitié de l'acide formique, on reprend dans 500 cm³ d'éther et la solution étherée est lavée plusieurs fois à l'eau afin d'éliminer en grande partie les acides sulfurique et formique. On sépare ensuite, de la manière habituelle, 19,3 g de partie neutre de 39 g de partie acide.

Etude de la partie neutre.

1,3 g de la partie neutre est saponifié par chauffage à reflux avec 20 cm³ de soude hydroalcoolique N pendant cinq heures. Après séparation, de la manière habituelle, de l'insaponifiable, la partie saponifiée est relactonisée en milieu acide pendant la nuit (HCl 2N). Après extraction par la soude 2N glacée de la partie non relactonisée, on isole 850 mg de lactone liquide $E_{0,05} = 110-120^\circ$; $n_D^{20} = 1,5010$.

Analyse. Trouvé : C 76,47 % H 10,54 %

Calculé pour $C_{16}H_{26}O_2$: C 76,75 % H 10,47 %

Spectre infrarouge. Bande de γ -lactone à 1776 cm^{-1} .

VI. Séparation des acides méthyl-2 bicyclofarnésiques α - et β - (CIII et CIV) de l'acide méthyl-2 allobicyclofarnésique (CV) (mode opératoire: p.57).

L'estérification ménagée des 39 g du mélange d'acides obtenu par cyclisation est effectuée avec 350 cm³ de méthanol absolu additionné de 20 cm³ d'acide sulfurique concentré.

On sépare ainsi 20,1 g de partie acide (mélange des acides méthyl-2 bicyclofarnésiques α - et β -) de 17 g de partie neutre (méthyl-2 allobicyclofarnésate de méthyle).

a) la partie acide ($E_{0,05} = 150^\circ$) est un produit incolore de consistance vitreuse.

Microhydrogénation. 7,31 mg d'acide ont été hydrogénés en solution dans l'acide acétique glacial et en présence de PtO_2 .

Absorption d'hydrogène mesurée: 0.62 cm³.

Absorption d'hydrogène calculée pour une double liaison par molécule $C_{16}H_{26}O_2$, ramenée aux conditions de l'expérience: 0,73 cm³. La différence est probablement due à la présence, dans le produit hydrogéné, d'acide méthyl-6 β -bicyclofarnésique (CIV) qui, comme l'acide β -bicyclofarnésique (LXXVIIb), ne doit pas s'hydrogéner.

Analyse. Trouvé : C 76,38 % H 10,60 %
Calculé pour $C_{16}H_{26}O_2$: C 76,75 % H 10,47 %

b) La partie neutre est distillée ($E_{o,05} = 90-100^\circ$; $n_D^{22} = 1,4853$).

Microhydrogénation: 6,16 mg de produit sont hydrogénés dans l'acide acétique glacial en présence de PtO_2 .

Absorption mesurée d'hydrogène: 0,58 cm³.

Absorption d'hydrogène calculée pour une double liaison par molécule $C_{17}H_{28}O_2$ et ramenée aux conditions de l'expérience: 0,61 cm³.

Analyse. Trouvé : C 77,14 % H 10,80 %
Calculé pour $C_{17}H_{28}O_2$: C 77,22 % H 10,67 %

VII. Réduction du méthyl-2 allobicyclofarnésate de méthyle et des acides méthyl-2 bicyclofarnésiques α - et β - (CIV et CV).

a) méthyl-2 allobicyclofarnésate de méthyle.

830 mg de cet ester sont réduits par 250 mg de $LiAlH_4$ dans 10 cm³ d'éther anhydre. On sépare, de la manière habituelle, 746 mg de produit neutre, liquide ($E_{o,08} = 100-110^\circ$; $n_D^{24} = 1,5030$).

Analyse. Trouvé : C 81,14 % H 11,88 %
Calculé pour $C_{16}H_{28}O$: C 81,29 % H 11,94 %

100 mg de cet alcool ont été traités, selon la technique de Schinz [74] par 1,5 cm³ d'une solution fraîchement préparée d'acide cyanique dans l'éther; mais il n'a pas été possible d'obtenir un allophanate cristallisé.

b) acides méthyl-2 bicyclofarnésiques α - et β - (CIV et CV).

20 g du mélange des acides méthyl-2 bicyclofarnésiques α - et β -

sont traités par 10 g de LiAlH_4 dans 500 cm³ d'éther anhydre (mode opératoire: p.57).

On sépare 9,38 g de partie neutre de 10 g de partie acide:

Partie acide (acide méthyl-2 β -bicyclofarnésique - CIV).

Ce produit est une huile qui cristallise en grande partie dans l'éther de pétrole. Après quatre recristallisations et sublimation, on obtient des cristaux qui fondent à 167-170°.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 76,78 %	H 10,58 %
	Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$:	C 76,75 %	H 10,47 %

A partir des eaux mères, on isole un autre produit acide qui, après deux recristallisations dans l'éther de pétrole et sublimation sous vide poussé, fond à 195-197°, dont la structure est inconnue:

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 70,62 %	H 10,57 %
	Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$:	C 76,75 %	H 10,47 %
	Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$:	C 70,83 %	H 10,30 %

Partie neutre (méthyl-2 α -bicyclofarnésol - CVII).

Une partie est distillée pour l'analyse: le produit est très visqueux ($E_{0,1} = 100-110^\circ$; $n_D^{23} = 1,5150$).

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 81,30 %	H 12,00 %
	Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$:	C 81,29 %	H 11,94 %

Cet alcool ne donne pas non plus d'allophanate cristallisé.

VIII. Bromuration du méthyl-2 α -bicyclofarnésol (CVII) (mode opératoire: p.58).

9 g d'alcool (CVII) ont été traités par 4 g de tribromure de phosphore dans 15 cm³ d'éther de pétrole anhydre additionné de 1 cm³ de pyridine. On isole 8,5 g de bromure brut.

IX. Condensation du malonate d'éthyle sodé sur le bromure (mode opératoire: p. 59).

La solution de malonate d'éthyle sodé est préparée à partir de 6,4 g de malonate d'éthyle, 1 g de sodium et 30 cm³ d'éthanol absolu. Le produit brut de réaction a été séparé en 1,38 g de partie acide et 10,2 g de partie neutre.

Distillation de la partie neutre:

Fraction 1	$E_{0,05} = 32^\circ$		0,9 g
Fraction 2	$E_{0,05} = 86-98^\circ$		2,0 g
Fraction 3	$E_{0,05} = 104-120^\circ$		2,3 g
Fraction 4	$E_{0,05} = 130-135^\circ$		3,5 g
Résidu			1,5 g

La fraction 1 est du malonate d'éthyle.

La fraction 3 a été chromatographiée (200 mg sur 10 g d'alumine).

Elutions de 30 cm³.

1) Ether de pétrole		70 mg
2) Ether de pétrole		54 mg
3) Ether de pétrole		23 mg
4) Ether de pétrole		15 mg
5) Ether de pétrole		2 mg
		164 mg

La première fraction est distillée sur sodium ($E_{0,08} = 85^\circ$; $n_D^{22} = 1,5110$). Le spectre U.V. indique un $\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$. $\epsilon = 11700$.

Analyse. Trouvé : C 86,10 % H 12,34 %
 Calculé pour $C_{16}H_{26}$: C 88,00 % H 12,00 %

Ce produit doit être l'hydrocarbure (CX), mais il doit contenir un produit oxygéné comme impureté.

La fraction 4 a été redistillée ($E_{0,06} = 135^\circ$; $n_D^{24} = 1,4870$).

Analyse. Trouvé : C 71,58 % H 9,54 %
 Calculé pour $C_{23}H_{38}O_4$: C 72,97 % H 10,12 %

Ce produit est le méthyl-2 α -bicyclofarnésylmalonate d'éthyle (CIX) impur.

X. Saponification et décarboxylation du diester (CIX) (mode opératoire: p. 60).

3 g de l'ester (CIX) ont été saponifiés par 25 cm³ de potasse alcoolique à 10 %. L'acide obtenu se décarboxyle en chauffant pendant 30 minutes à 135° (sous une pression de 1 mm de mercure).

Le produit décarboxylé est alors distillé sous 0,1 mm ($E = 150^\circ$). On obtient 2,2 g d'une huile jaune et très visqueuse, qui ne cristal-

lise pas spontanément, comme c'était le cas dans la synthèse de l'ambréinolide, pour le produit correspondant. On sépare alors en partie acide (1,67 g) et en partie neutre (0,47 g).

a) La partie neutre cristallise. Après trois recristallisations dans l'acétone/hexane et sublimation, les cristaux, incolores, fondent à 142-144° et doivent être, par analogie avec les résultats obtenus dans la synthèse de l'ambréinolide, une γ -lactone $C_{18}H_{30}O_2$.

Analyse. Trouvé : C 77,64 % H 11,00 %
 Calculé pour $C_{18}H_{30}O_2$: C 77,65 % H 10,80 %
 Spectre I.R.: bande à 1770 cm^{-1} (γ -lactone).

b) La partie acide, qui est liquide ($E_{D,05}=135^\circ$) doit être l'acide méthyl-2 α -bicyclofarnésylacétique (CXI).

Analyse. Trouvé : C 77,57 % H 11,02 %
 Calculé pour $C_{18}H_{30}O_2$: C 77,65 % H 10,86 %

XI. Lactonisation de l'acide méthyl-2 α -bicyclofarnésylacétique (CXI). Méthyl-2 ambréinolide.

510 mg de cet acide ont été chauffés, dans 5 cm³ d'acide formique (98-99 %) à 80° pendant 30 minutes. Après refroidissement, la solution est reprise dans 50 cm³ d'éther et la solution étherée, lavée plusieurs fois à l'eau afin d'éliminer la plus grande partie de l'acide formique. On sépare ensuite, de la manière habituelle, 181 mg de partie acide, à côté de 319 mg de partie neutre qui cristallise partiellement.

La partie neutre est alors saponifiée par 10 cm³ de potasse hydroalcoolique à 10 %, chauffée à reflux pendant une heure. Après séparation, de la manière habituelle, de 18 mg d'insaponifiable, la solution alcaline est acidifiée, extraite à l'éther, et on laisse relactoniser. Après deux heures, 49 mg seulement se sont relactonisés. Après 48 heures, on isole, de la manière habituelle, 187 mg de lactone, qui cristallise. Après 4 recristallisations dans l'acétone-hexane et sublimation, on obtient des cristaux incolores, fondant à 139-141°.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 77,75 %	H 11,04 %
	Calculé pour $C_{18}H_{30}O_2$:	C 77,65 %	H 10,86 %

XII. Réduction du méthyl-2 ambréinolide (CXII).

84 mg de méthyl-2 ambréinolide ont été réduits par 250 mg de $LiAlH_4$ dans 20 cm³ d'éther anhydre. Après chauffage à reflux pendant une heure et demie et séparation d'une partie acide, éventuelle, on isole 81 mg de glycol qui cristallise. Après quatre recristallisations dans l'éther-éther de pétrole, le produit fond à 140-142°. Nous avons vérifié, par point de fusion du mélange, que ce produit était bien différent du méthyl-2 ambréinolide, qui fond à une température très voisine.

<u>Analyse.</u>	Trouvé :	C 76,67 %	H 12,25 %
	Calculé pour $C_{18}H_{34}O_2$:	C 76,54 %	H 12,13 %

XIII. Déshydratation du glycol F.140-142° (CXIII).

50 mg de glycol F.140-142° ont été chauffés dans un tube à boules pendant 30 minutes au bain-marie bouillant, sous le vide de la trompe, avec 1 mg d'acide β -naphtalène sulfonique. La distillation du produit de déshydratation ($E_{0,1} = 90-100^\circ$) ne fournit que 40 mg d'une huile qui a été chromatographiée sur 1,5 g d'alumine neutre d'activité I-II. Elutions de 5 cm³.

1)	Ether de pétrole	5,4 mg
2)	Ether de pétrole	0,5 mg
3)	Ether de pétrole	0,8 mg
4)	Ether de pétrole/benzène 19:1	1,5 mg
5)	Ether de pétrole/benzène 9:1	4,8 mg
6)	Ether de pétrole/benzène 3:1	7,5 mg
7)	Ether de pétrole/benzène 1:1	6,1 mg
8)	Ether de pétrole/benzène 1:1	1,0 mg
9)	Ether de pétrole/benzène 1:1	0,6 mg
10)	Benzène	0
11)	Benzène/éther 9:1	7,4 mg
12)	Benzène/éther 1:1	3,6 mg
		39,2 mg

Les fractions 5, 6 et 7, liquides, sont réunies, et le produit analysé:

Analyse. Trouvé : C 81,58 % H 12,39 %
 Calculé pour $C_{18}H_{32}O$: C 81,75 % H 12,20 %

Après un certain temps, le produit cristallise et, par recristallisations dans le méthanol aqueux, nous avons pu isoler des cristaux F.64-66°, en quantité insuffisante pour une analyse.

A partir des eaux-mères, nous avons isolé une autre substance cristallisée, F.94°, en quantité suffisante pour obtenir un spectre infrarouge, qui comporte bien une forte bande d'oxyde à 1093 cm^{-1} .

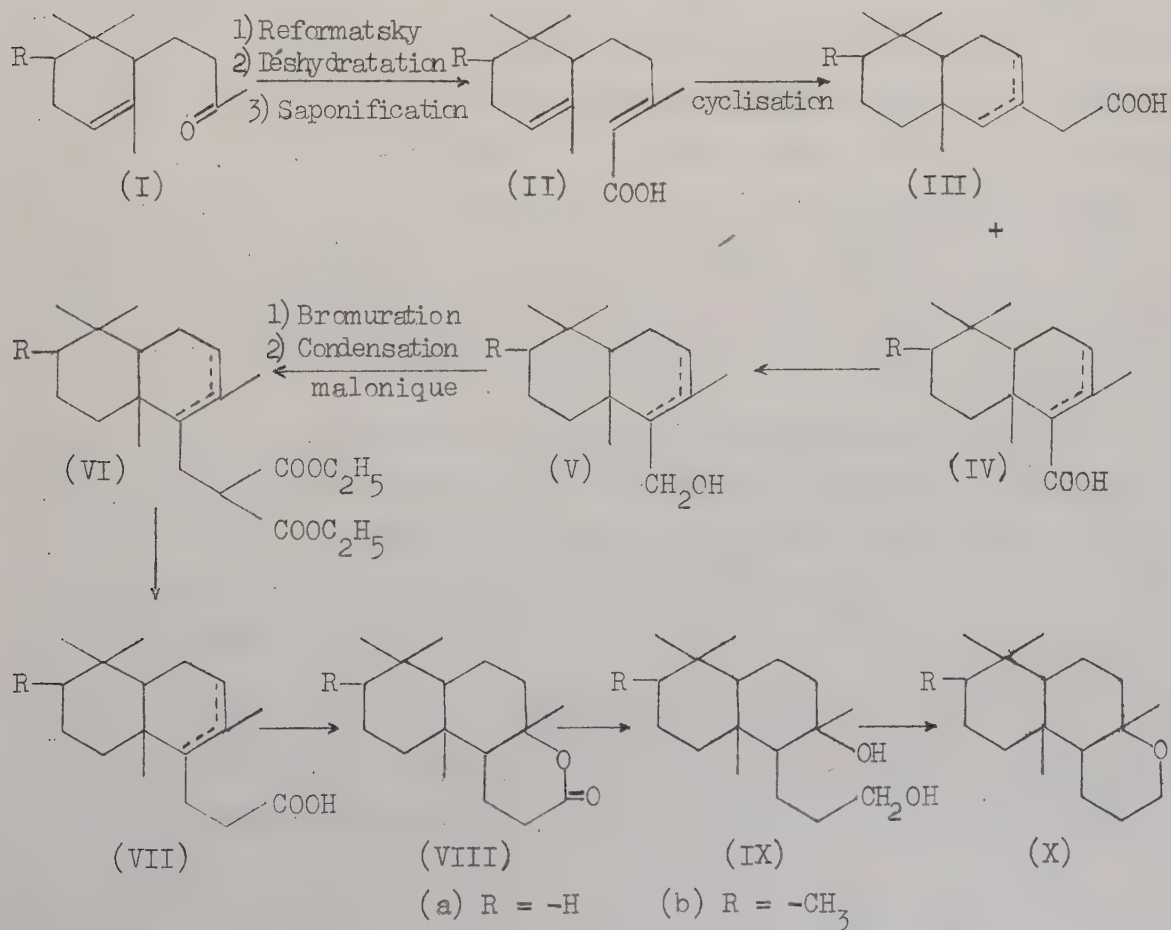
Les deux produits cristallisés possèdent une odeur fruitée, pénétrante.

* * * * *

R E S U M É

L'ambréinolide (VIIIa), lactone que l'on obtient par dégradation de l'ambréine, triterpène de l'ambre gris, est à l'origine de produits particulièrement intéressants pour leur odeur ambrée: oxyde saturé (Xa), oxyde insaturé (XIII).

Notre but a été de préparer, à partir de dihydro-iso- α -irone (Ib), un méthyl-2 ambréinolide (VIIIb) et l'oxyde (Xb) qui en dérive, et qui pourrait posséder une odeur intéressante. Nous avons envisagé la méthode de synthèse suivante (où R = -CH₃):



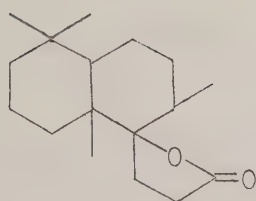
Afin de vérifier si le produit que nous nous proposons d'obtenir ainsi était bien un méthyl-2 ambréinolide (VIIIb), nous avons tout d'abord effectué de la même manière la synthèse de l'ambréinolide (VIIIa) à partir de la dihydro- α -ionone (Ia): nous avons bien obtenu l'ambréinolide racémique, et avons également, au cours de cette synthèse, décrit des produits et réactions secondaires:

La cyclisation, déjà étudiée par Schinz, de l'acide dihydro- α -ionylidène acétique donne, outre les acides allebicyclofarnésiques (IIIa) et bicyclofarnésiques (IVa), un mélange de γ -lactones $C_{15}H_{24}O_2$ liquides, dont la réduction par $LiAlH_4$ donne deux glycols cristallisés, $C_{15}H_{28}O_2$, F.93-95° et F.112-113°. Nous avons pensé que ces lactones provenaient de la lactonisation de l'acide (IIIa), mais le mélange de lactones $C_{15}H_{24}O_2$ qu'on obtient à partir de cet acide, donne, par réduction, des glycols $C_{15}H_{28}O_2$, F.109-110° et F.130-135°, différents des deux premiers.

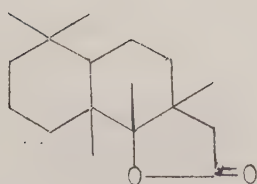
En réduisant par $LiAlH_4$ le mélange des acides α - et β -bicyclofarnésiques (IVa), (double liaison respectivement tri- et tétrasubstituée), l'acide α est sélectivement réduit: nous avons ainsi obtenu les acides cis et trans β -bicyclofarnésiques (F.154,5-156° et F.98-101°), déjà connus. Nous avons montré que l'acide F.154,5-156°, obtenu en quantité prépondérante, avait la configuration A/B trans, puisqu'à partir de cet acide, nous avons synthétisé un acide β -bicyclofarnésylacétique (VIIa), (double liaison tétrasubstituée) qui est identique à celui qu'on obtient par hydrolyse et déshydratation de l'ambréinolide naturel.

En chauffant le mélange d'acides bicyclofarnésylacétiques (VIIa), une partie se lactonise en une γ -lactone cristallisée $C_{17}H_{28}O_2$, F.135-136°, pour laquelle nous avons envisagé les formules (XI) et (XII). Nous avons montré qu'aucune des deux structures ne correspondait à celle de notre lactone, si l'on admettait une fusion trans des deux cycles hexaniques.

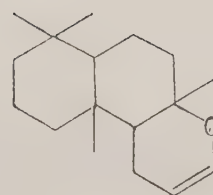
La synthèse du méthyl-2 ambréinolide (VIIIb) nous a donné des résultats tout à fait comparables: la cyclisation de l'acide (IIb) nous a bien donné les acides (IIIb) et (IVb), ainsi qu'un mélange de γ -lac-



(XI)



(XII)



(XIII)

tones isomères. La réduction partielle par LiAlH_4 du mélange des acides isomères (IVb) nous a permis d'isoler un acide méthyl-2 β -bicyclofar-
nésique cristallisé $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$, F.167-170°. Le mélange des acides (VIIb)
s'est partiellement lactonisé par chauffage en une γ -lactone $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$,
F.142-144°. Par lactonisation en milieu acide, nous avons obtenu le
méthyl-2 ambréinolide (VIIIb), $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$, F.139-141°, dont la réduction
par LiAlH_4 conduit au glycol (IXb), $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$, F.140-142°. La déshydra-
tation de ce glycol nous a donné un mélange dont nous avons séparé les
deux oxydes $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$, F.94° et F.64-66°, qui ont une odeur fruitée.

* * * * *

BIBLIOGRAPHIE

=====

- [1] L.RUZICKA. Sur les produits à odeur de musc et les cycles à grand nombre de chaînons.
Bull.Soc.Chim.France 1928,43,1145.
- [2] M.G.J.BEETS. Les progrès récents de la chimie macrocyclique.
Ind.Parf. 1953,8,198.
- [3] L.RUZICKA, W.BRUGGER, M.PFEIFFER, H.SCHINZ und M.STOLL. Ueber die relative Bildungsleichtigkeit, die relative Beständigkeit und den räumlichen Bau der gesättigten Kohlenstoffringe.
Helv.Chim.Acta 1926,9,499.
- [4] E.LEDERER. Chemistry and biochemistry of the scent glands of the beaver (Castor fiber).
Nature 1946,157,231.
- [5] E.LEDERER et R.TIXIER. Sur les porphyrines de l'ambre gris.
C.R.Ac.Sc. 1947,224,531.
- [6] P.J.PELLETIER et J.CAVENTOU. Sur la nature de la substance adipocireuse de l'ambre gris et sur l'origine de ce produit.
J.Pharm. 1820,6,49.
- [7] J.RIBAN. Sur l'ambréine (à partir de l'ambre gris).
Bull.Soc.Chim.France 1912,(4),11,754.
- [8] M.SUZUKI. Untersuchungen über Cetacea. Ueber die Natur des Ambras und ihre Bestandteile.
Jap.J.med.Sci.Trans.Sect.II.1925,I,31.Ch.Zbl.1926,I,147.
- [9] T.ISIGURO und M.WATANABE. Bestandteile des Ambras. I.
J.Pharm.Soc.Japan 1938,58,790. Chem.Abst.1939,33,2529.
- [10] H.JANISTYN. Ueber Ambra. I. Die Sterine der Ambra.
Fette und Seifen 1941,48,501.
- [11] Y.OKAHARA. Ueber einen roten Farbstoff aus Ambra, das Ambraporphyrin.
Jap.J.med.Sci.Sect.II 1927,I,247.

- [12] E.LEDERER. Sur les constituants de l'ambre gris. I. Isolement d'une paraffine liquide.
Bull.Soc.Chim.Biol. 1943,25,1239.
- J.S.SÖRENSEN and N.A.SÖRENSEN. Studies related to pristane. III. The identity of norphytane and pristane.
Acta Chem.Scand. 1949,3,939.
- [13] G.SANDULESCO und S.SABETAY. Anwendung des Reagenses von Girard und Sandulesco zur Isolierung von Ketonen aus ätherischen Ölen und tierischen Drogen.
Riechstoffindustrie und Kosmetik 1937,8,162.
- [14] E.LEDERER. Sur les constituants de l'ambre gris. II. Ambréine et coprostanone.
Helv.Chim.Acta 1946,29,1354.
- [15] L.RUZICKA, C.F.SEIDEL und M.PFEIFFER. Ueber die flüchtigen Bestandteile des grauen Ambra. I. Isolierung von Dihydro- γ -Jonon.
Helv.Chim.Acta 1948,31,827.
- [16] L.RUZICKA und C.F.SEIDEL. Ueber die flüchtigen Bestandteile des grauen Ambra. II. Ueber ein Oxyd $C_{13}H_{22}O$, einen Oxyaldehyd $C_{17}H_{30}O_2$ und ein Keton $C_{13}H_{20}O$.
Helv.Chim.Acta 1950,33,1285.
- [17] L.RUZICKA und F.LARDON. Ueber das Ambrein, einen Bestandteil des grauen Ambra.
Helv.Chim.Acta 1946,29,912.
- [18] L.RUZICKA, O.DÜRST und O.JEGER. Ueberführung des Triterpens Ambrein in ein Abbauprodukt des Diterpens Manool.
Helv.Chim.Acta 1947,30,353.
- [19] O.JEGER, O.DÜRST und L.RUZICKA. Die Konstitution des Ambreins.
Helv.Chim.Acta 1947,30,1859.
- [20] E.LEDERER, D.MERCIER et G.PEROT. Structure chimique de l'ambréine. Bull.Soc.Chim.France 1947,345.
- [21] E.LEDERER et D.MERCIER. Obtention d'un dérivé du solaréol à partir de l'ambréine.
Experientia 1947,3,188.
- [22] L.RUZICKA, H.GUTMANN, O.JEGER und O.LEDERER. Ueber die Zusammenhänge der Oleanolsäure mit dem Triterpen Ambrein, und den Diterpenen Abietinsäure und Manool.
Helv.Chim.Acta 1948,31,1746.

- [23] O.JEGER. Ueber die Konstitution der Triterpene.
Dans "Progrès dans la chimie des substances organiques naturelles" (L.Zechmeister), Vienne 1950.
- [24] D.H.R.BARTON and G.A.SCHMEIDLER. The application of the method of electrostatic energy difference. I. The stereochemistry of the diterpenoid resin acids.
J.Chem.Soc. 1948, 1197.
- [25] W.KLYNE. The molecular rotation of polycyclic compounds. II. Diterpenoids and sesquiterpenoids.
J.Chem.Soc. 1953, 3072.
- [26] L.RUZICKA, G.BUCHI und O.JEGER. Synthese des Dihydro- γ -Jonons, eines Abbauproduktes des Ambreins.
Helv.Chim.Acta 1948, 31, 293.
- [27] D.STAUFFACHER und H.SCHINZ. Synthese von isomerenfreiem (+)-Dihydro- γ -Jonon.
Helv.Chim.Acta 1954, 37, 1227.
- [28] C.COLLIN-ASSELINÉAU, E.LEDERER, D.MERCIER et J.POLONSKY. Sur quelques produits d'oxydation et de dégradation de l'ambrière; obtention de substances à odeur ambrée.
Bull.Soc.Chim.France 1950, 720.
- [29] P.DIETRICH et E.LEDERER. Synthèse totale de l'ambreinolide racémique et de quelques uns de ses dérivés.
Helv.Chim.Acta 1952, 35, 1148 et C.R.Ac.Sc. 1952, 234, 637.
- [30] P.DIETRICH, E.LEDERER et D.MERCIER. Sur la constitution de l'ambriatriène.
Helv.Chim.Acta 1954, 37, 705.
- [31] G.A.ARTH. Reduction of lactones to hydroxyaldehydes with LiAlH_4 .
J.Am.Chem.Soc. 1953, 75, 2413.
- [32] L.RUZICKA und M.M.JANOT. Zur Kenntnis des Sclareols.
Helv.Chim.Acta 1931, 14, 645.
- [33] L.RUZICKA, C.F.SEIDEL und L.ENGEL. Oxydation des Sclareols mit Kaliumpermanganat.
Helv.Chim.Acta 1942, 25, 621.
- [34] M.STOLL et M.HINDER. Les substances bicyclohomofarnésiques.
Helv.Chim.Acta 1950, 33, 1251.
- [35] M.HINDER et M.STOLL. Sur les époxydes hydroaromatiques à odeur ambrée.
Helv.Chim.Acta 1950, 33, 1308.

- [36] M.STOLL, M.HINDER et E.PALLUY. Action du gaz chlorhydrique sur le (tétraméthyl-1,1,6,10 hydroxy-6 décalyl-5)-éthanol. *Helv.Chim.Acta* 1951,34,1664.
- [37] M.STOLL et M.HINDER. Recherches sur quelques produits de dégradation du sclaréol. *Helv.Chim.Acta* 1953,36,1984.
- [38] M.HINDER et M.STOLL. Préparation de substances bicyclohomofarnésiques stéréoisomères. *Helv.Chim.Acta* 1953,36,1995.
- [39] M.STOLL et M.HINDER. Sur la constitution des hydrocarbures $C_{18}H_{28}$ obtenus par traitement de l'"oxyde de sclaréol" à l'acide sulfurique. *Helv.Chim.Acta* 1954,37,1587.
- [40] M.STOLL et M.HINDER. Etude de la transestérification-déshydratation de la lactone de l'acide tétraméthyl-1,1,6,10 hydroxy-6 décalyl-5 acétique. *Helv.Chim.Acta* 1954,37,1859.
- [41] M.HINDER et M.STOLL. Influence de la configuration stérique sur la semi-réduction des lactones par $LiAlH_4$. *Helv.Chim.Acta* 1954,37,1866.
- [42] FIRMENICH et Cie. Brevet anglais N°701.911 (1954).
- [43] H.R.SCHENK, H.GUTMANN, O.JEGER und L.RUZICKA. Ueber einen Ambra-riechstoff aus Manool. *Helv.Chim.Acta* 1954,37,543.
- [44] H.R.SCHENK, H. GUTMANN, O. JEGER und L.RUZICKA. Ueber eine neue ergiebige Partialsynthese des Ambreinolids. *Helv.Chim.Acta* 1952,35,817.
- [45] E.LEDERER et M.STOLL. Synthèse de l'ambréinolide à partir du sclaréol. *Helv.Chim.Acta* 1950,33,1345.
- [46] E.LEDERER, D.MERCIER et M.STOLL. Sur la constitution d'une céto-lactone $C_{19}H_{30}O_3$ pouvant servir à la synthèse de l'ambréinolide. *Helv.Chim.Acta* 1951,34,789.
- [47] K.BERNHAUER und R.FORSTER. Ueber die Cyclisierung des Geranium-säure. *J.prakt.Chem.* 1937,147,199.
- [48] H.SCHINZ. Zyklisationen bei den Terpenen. *Chimia* 1951,5,107.

- [49] H.SCHINZ et ses collaborateurs. Travaux dans Helvetica Chimica Acta depuis 1949.
- [50] Y.R.NAVES et ses collaborateurs. Travaux dans le Bulletin de la Société Chimique de France, 1950, 1953 et 1954.
- [51] A.ESCHENMOSER. Zur säurekatalysierten Zyklisierung bei Mono- und Sesquiterpenverbindungen.
Thèse Ecole Polytechnique fédérale, N°2018 Zurich 1952.
- [52] C.ASSELINEAU. Etude chimique de quelques lactones dérivées de sesquiterpènes.
Thèse, Paris 1955.
- [53] C.K.INGOLD. Structure and mechanism in organic chemistry.
Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1953.
- [54] E.E.ROYALS. Cyclisation of pseudo-ionone by acidic reagents.
Ind.Eng.Chem. 1946,546.
- [55] A.CALIEZI und H.SCHINZ. Die Cyclisation der Farnesylsäure.
Helv.Chim.Acta 1949,32,2556.
- [56] A.CALIEZI und H.SCHINZ. Ueber zwei Cyclisationen in der Diterpenreihe.
Helv.Chim.Acta 1952,35,1649.
- [57] A.CALIEZI und H.SCHINZ. Ueber α -, β - und Allobicyclofarnesylsäure.
Helv.Chim.Acta 1952,35,1637.
- [58] I.N.NAZAROV. Mechanism of hydratation and cyclisation of dienes. New methods of syntheses of cyclopentenones.
Uspekhi Khim. 1951,20,71; C.A. 1954,48,611.
- [59] H.KAPPELER, H.GRUTER und H.SCHINZ. Zur Cyclisation von trans- und cis-Verbindungen der Geranylreihe.
Helv.Chim.Acta 1953,36,1863.
- [60] Y.R.NAVES. Sur les réactifs et les produits de cyclisation des pseudo-ionones.
C.R.Ac.Sc. 1953,236,1573.
- [61] W.VOSER, M.V.MIJOVIC, H.HEUSSER, O.JEGER und L.RUZICKA. Über die Konstitution des Lanostadienols (Lanosterin), und seine Zugehörigkeit zu den Steroiden.
Helv.Chim.Acta 1952,35,2414.
- [62] Y.R.NAVES. Progrès récents dans la chimie des ionones.
Bull.Soc.Chim.France 1953,551.

- [63] R.E.WOLFF. Synthèse de l'ambréinolide et d'une lactone isomère à partir de la dihydro- α -ionone.
C.R.Ac.Sc. 1954,238,1041.
- [64] A.CALIEZI und H.SCHINZ. Die Cyclisation der Dihydro- α - und der Dihydro- β -ionylidenessigsäure zur α -Bicyclofarnesylsäure.
Helv.Chim.Acta 1950,33,1129.
- [65] C.COLLIN-ASSELINEAU, E.LEDERER et J.POLONSKY. Synthèse de quelques acides sesquiterpéniques mono- et bicycliques.
Bull.Soc.Chim.France 1950 715.
- [66] H.DIENER, O.JEGER und L.RUZICKA. Ueberführung der Chinovasäure in Chinoventriol und Chinovendiol.
Helv.Chim.Acta 1950,33,896.
- [67] L.RUZICKA und G.FIRMENICH. Synthèse des aliphatischen Diterpenalkohols Geranylgeraniol.
Helv.Chim.Acta 1939,22,392.
- [68] R.B.WOODWARD. Structure and absorption spectra. III. Normal conjugated dienes.
J.Am.Chem.Soc. 1942,64,72.
- [69] R.E.WOLFF. Synthèse du méthyl-3 ambréinolide et des oxydes correspondants.
C.R.Ac.Sc. 1954,239,711.
- [70] T.G.HALSALL. The use of U.V. absorption spectra for the investigation of double bonds in triterpenes.
Chemistry and Industry 1951,867.
- [71] P.BLADON, H.B.HENBEST and G.W.WOOD. Studies in the sterol series. Ultraviolet absorption spectra of ethylenic centres.
J.Chem.Soc. 1952,2737.
- [72] Ch.BALANT, Ch.A.VODOZ, H.KAPPELER et H.SCHINZ. Préparation de la p-menthadiène-1,4 (8)-one-3 (pipériténone) à partir de l'acide β -hydroxy- α,β -dihydrogérannique, et de l'acide gérannique.
Helv.Chim.Acta 1951,34,722.
- [73] W.KUHN und H.SCHINZ. Die Gewinnung von cyclischen Ketonen durch intramolekulare Acylierung aliphatischer Terpensäuren.
Helv.Chim.Acta 1953,36,161.
- [74] F.ZOBRIST et H.SCHINZ. Zur Konstitution von Nonadien-(2,6)-ol-(1) und Nonadien-(2,6)-al-(1).
Helv.Chim.Acta 1952,35,2385.

- [75] Ch.A.VODOZ et H.SCHINZ. L'acide allocyclogéranique, un isomère des acides α - et β -cyclogéraniques.
Helv.Chim.Acta 1950,33,1035.
- [76] G.TSCHUDI. Ueber die Abbauprodukte der Allocyclogeraniumsäure.
Thèse Ecole Polytechnique Fédérale, pp.12 et 25, Zurich 1950.
- [77] R.P.LINSTEAD and H.N.RYDON. Investigations of the olefinic acids. XI. The formation of lactones from some unsaturated acids, and an example of ring-chain (lacto-enoic)tautomerism.
J.Chem.Soc. 1933,580.
- [78] W.G.YOUNG and J.F.LANE. Allylic rearrangement. V. The mechanism of the reaction of crotyl alcohol and methyl-vinyl carbinol with solutions of hydrogen bromide.
J.Am.Chem.Soc. 1938,60,847.
- [79] G.GAMBONI, H.SCHINZ und A.ESCHENMOSEER. Ueber den sterischen Verlauf der säurekatalysierten Cyclisationen in der Terpenreihe. Cyclisation der cis-7-methyl-octadien-(2,6)-säure-(1).
Helv.Chim.Acta 1954,37,964.
- [80] W.E.BACHMANN, A.ROSS, A.S.DREIDING and P.A.S.SMITH. The relative stabilities of cis-trans isomers of fused ring systems containing angular methyl groups.
J.Org.Chem. 1954,19,222.
- [81] D.BURN and W.RIGBY. The structure of Marrubiin.
Chemistry and Industry 1955,386.
- [82] J.SIMONSEN. The terpenes. Vol. III, p.506.
Cambridge University Press, 1952.
- [83] Y.R.NAVES. Stéréospécificité de l'action cyclisante du trifluorure de bore sur la trans-pseudo-irone.
Bull.Soc.Chim.France 1954,667.
- [84] E.LEDERER and M.LEDERER. Chromatography: A review of principles and applications.
Elsevier Publ.Co. Amsterdam 1953.
- [85] R.GILMONT. Ultrafine High Precision Microburet.
Anal.Chem. 1953,25,1135.
- [86] E.A.BRAUDE. Ultraviolet light absorption and the structure of organic compounds.
Ann.Repts.Chem.Soc. 1945,42,105.

- [87] L.DORFMAN. Ultraviolet absorption of steroids.
Chem.Rev. 1953,53,47.
- [88] L.FIESER and M.FIESER. Natural products related to phenanthrene,
p.184. Reinhold Publ. New York 1949.
- [89] N.B.COLTHUP. Spectra structure correlation in the infrared re-
gion.
J.opt.Soc.Am. 1950,40,397.
- [90] H.M.RANDALL, R.G.FOWLER, N.FUSON and J.R.DANGL. Infrared deter-
mination of organic structures. New York 1949.
- [91] L.J.BELLIAMY. The infrared spectra on complex molecules.
Ed.Methuen, London 1954.
- [92] N.CLAUSON-KAAS and F.LIMBORG. A modification of the microhydro-
genation apparatus of Brettschneider and Burger.
Acta Chem.Scand. 1947,1,884.
- [93] G.W.WHELAND. Advanced organic chemistry (p.157).
J.Wiley and Sons, New York 1949.
- M.DELEPINE. Isomérisation optique.
Dans V.Grignard: Traité de chimie organique, T.1,p.971.
Masson, Paris 1935.

* * * * *

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

La chromatographie de partage "Gaz-Liquide"

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 13 Mai 1955

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH

